

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202392615** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.06.27

(22) Дата подачи заявки
2022.03.30

(51) Int. Cl. *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 213/69 (2006.01)
C07D 213/89 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(54) **ИНГИБИТОРЫ МК2 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **63/168,407; 63/318,118**

(32) **2021.03.31; 2022.03.09**

(33) **US**

(86) **PCT/US2022/022525**

(87) **WO 2022/212489 2022.10.06**

(71) Заявитель:
КСИНТЕРА, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

**Трзосс Линни, Дун Цин, Кальдор
Стивен В., Хоффман Роберт Л. (US)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении описаны ингибиторы МК2 и фармацевтические композиции, содержащие указанные ингибиторы. Рассматриваемые соединения и композиции пригодны для лечения аутоиммунных расстройств, хронических воспалительных расстройств, острых воспалительных расстройств, аутовоспалительных расстройств, фиброзных расстройств, метаболических расстройств, неопластических расстройств и сердечно-сосудистых или цереброваскулярных расстройств.

A1

202392615

202392615

A1

ИНГИБИТОРЫ МК2 И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА

[0001] Данная заявка заявляет приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/168 407, поданной 31 марта 2021 г., и предварительной заявке на патент США № 63/318 118, поданной 9 марта 2022 г., которые настоящим включены в полном объеме посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] Митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК) представляют собой консервативные семейства ферментов, которые ретранслируют и распространяют внешние стимулы, используя каскады фосфорилирования для создания согласованного клеточного ответа на окружающую среду. МАРК представляет собой пролин-направленные серин/треонин-специфичные белковые киназы, которые регулируют клеточную активность, такую как экспрессия генов, митоз, дифференцировка и выживание/апоптоз клеток. На сегодня были идентифицированы четыре различных класса МАРК млекопитающих: внеклеточные сигнальные киназы (ERK1 и 2), c-jun N-концевая киназа 1 (JNK1-3), p38 МАРК (p38 α , β , γ и δ) и ERK5. МАРК активируются путем двойного фосфорилирования остатков Thr и Tyr в мотиве активации TXY посредством скоординированной МАРКК двойной специфичности, где X представляет собой Glu, Pro и Gly в ERK, JNK и p38 МАРК, соответственно. МАРК являются на 60–70% идентичными друг другу, но отличаются своими последовательностями в активирующей петле и размерами. Активирующая петля примыкает к активному центру фермента, а ее фосфорилирование позволяет ферменту повторно размещать остатки активного центра в оптимальной ориентации для связывания субстрата и катализа. Субстраты МАРК ниже по ходу включают митоген-активируемые протеинкиназно-активируемые протеинкиназы (МАРКАР) и факторы транскрипции, причем фосфорилирование, прямо или косвенно, регулирует экспрессию гена в нескольких точках, включая транскрипцию, ядерный экспорт, стабильность мРНК и трансляцию. Клеточные последствия активации МАРК включают воспаление, апоптоз, дифференцировку и пролиферацию.

[0003] Отдельные гены кодируют четыре МАРК p38 у людей: p38 α , β , γ и δ . Среди 4 изоформ наблюдается значительная гомология аминокислотной последовательности с общей идентичностью последовательности 60–75 и > 90% идентичностью в киназных доменах. Наблюдается тканеселективная экспрессия: p38 γ обнаруживается преимущественно в скелетных мышцах, p38 δ — в семенниках, поджелудочной железе и тонком кишечнике. Напротив, p38 α и β экспрессируются более широко.

[0004] МАРК p38 является основной изоформой, вовлеченной в иммунный и воспалительный ответ. Такая функция имеет решающее значение для производства и активности множества провоспалительных цитокинов, включая TNF α , IL-1, IL-6 и IL-8, в таких клетках, как макрофаги, моноциты, синовиальные клетки и эндотелиальные клетки. p38 МАРК также отвечает за индукцию ключевых воспалительных ферментов, таких как COX2 и iNOS, основных источников эйкозаноидов и оксида азота в местах воспаления, соответственно. Кроме того, путь p38 МАРК регулирует экспрессию матричных металлопротеиназ (ММП), включая ММП2, ММП9 и ММП13.

[0005] Применение селективных и мощных ингибиторов облегчает открытие нескольких семейств субстратов p38 МАРК, включая факторы транскрипции, киназы МАРКАР и другие ферменты. p38 МАРК может непосредственно фосфорилировать несколько факторов транскрипции, таких как миоцит-специфический энхансер связывания фактора 2С (MEF2С), СНОР, рецептор, активируемый пролифератором

пероксисом (PPAR) α , коактиватор 1 PPAR γ и p53. Эти факторы транскрипции участвуют в клеточных функциях, таких как апоптоз, глюконеогенез и синтез ферментов, участвующих в окислении жирных кислот. p38 MAPK также участвует в прямом или косвенном фосфорилировании субстратов ферментов, таких как цитозольная фосфолипаза A2 и фосфатазы Cdc25, которые участвуют в активации циклин-зависимой активности протеинкиназы и регуляции клеточного цикла. Таким образом, помимо роли в воспалительном ответе, p38 MAPK имеет другие функции, связанные с нормальным и аномальным ростом и выживаемостью клеток, а также клеточной функцией и гомеостазом. Киназы MAPKAP (MK2, MK-3 и PRAK) селективно фосфорилируются p38 MAPK, тогда как фосфорилирование MSK1/2, MNK1/2 и RSKb катализируется как p38 MAPK, так и ERK.

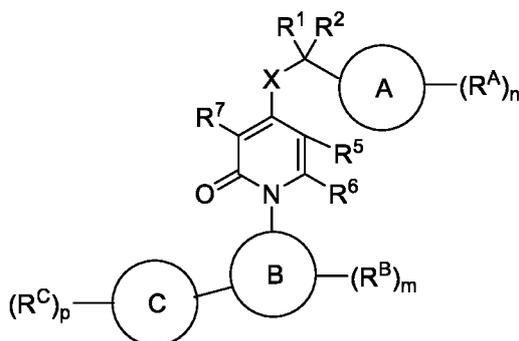
[0006] MK-2, MK-3 и PRAK, после фосфорилирования и активации p38 MAPK, имеют сходную специфичность к субстрату. Все эти киназы могут фосфорилировать небольшой белок теплового шока Hsp27. Исследования показали, что PRAK- и MK3-дефицитные мыши не проявляют никакой устойчивости к эндотоксическому шоку или снижению выработки цитокинов, индуцированной липополисахаридами (ЛПС). Напротив, MK-2-дефицитные мыши демонстрируют устойчивость к эндотоксическому шоку и нарушенные воспалительные реакции, а также значительно сниженную продукцию цитокинов, таких как TNF α , iFN γ и IL-6. Таким образом, ось p38/MK2 важна для опосредования провоспалительных реакций.

[0007] Комплекс p38:MK2 является очень стабильным с Kd, равной 6 нМ. Аффинность связывания p38 к MK2 обуславливается C-концевым доменом MK2, содержащим несколько положительно заряженных аминокислотных остатков. Кристаллографические исследования комплекса p38:MK2 продемонстрировали, что C-концевая область MK2 оборачивается вокруг p38 α и связывается с отрицательно заряженным сайтом связывания ED. Тесное связывание p38 с MK2 может приводить к образованию конформационных изменений, обеспечивающих дополнительные связывающие карманы для ингибиторов, которые специфически зависят от взаимодействия p38:MK2. В совокупности эти два исследования позволяют предположить, что селективная блокада оси p38/MK2 может быть достигнута с помощью низкомолекулярных ингибиторов. По сравнению с традиционными ингибиторами MAPK p38 эти ингибиторы p38/MK2 должны сохранять или повышать эффективность и проявлять улучшенные показатели безопасности на животных моделях заболевания или в клинических условиях у человека.

[0008] Роль p38/MK2 в регуляции воспалительных цитокинов (TNF α , IL-1 β , IL-6) и ферментов, ответственных за воспаление (COX-2, iNOS и MMP), делает его привлекательной мишенью лекарственного средства. Несколько классических ингибиторов MAPK p38 дошли для тестирования в клинических испытаниях. Некоторые из этих кандидатов оказались неподходящими по соображениям безопасности или по другим причинам, но по некоторым представлены клинические данные при применении при таких заболеваниях, как ревматоидный артрит, боль, болезнь Крона, острый коронарный синдром, множественная миелома и хроническая обструктивная болезнь легких. В дополнение к этим заболеваниям, ингибитор p38 может оказывать влияние на несколько IL-1 β -опосредованных заболеваний, основанных на ключевой роли пути p38 MAPK в биосинтезе и активности этого цитокина. Эти заболевания включают в себя семейство криопирин-ассоциированных периодических расстройств (CAPS), хроническую подагру, диабет, болезнь Стилла, семейную средиземноморскую лихорадку и другие.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0009] В настоящем документе раскрыто соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер:



Формула (II),

где:

Кольцо А представляет собой фенил или гетероарил;

каждый R^A независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Aa} ;

или два R^A при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Aa} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Aa} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

n равно 0–4;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием оксо;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила; причем циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом;

X представляет собой $-C(R^3)_2$ -, $-NR^4$ -, $-O$ - или $-S$ -;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или два R³ взяты вместе с образованием оксо;

R⁴ представляет собой водород, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁶ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁷ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Кольцо В представляет собой гетероциклоалкил или гетероарил;

каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ba};

или два R^B при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Ba} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Ba} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

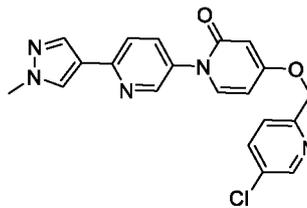
m равно 0–4;

Кольцо С представляет собой 5-членный гетероарил;

каждый R^C независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^cR^dOR^b, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, (C₁-C₆алкил)циклоалкил, (C₁-C₆алкил)гетероциклоалкил, (C₁-C₆алкил)арил или (C₁-C₆алкил)гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ca};

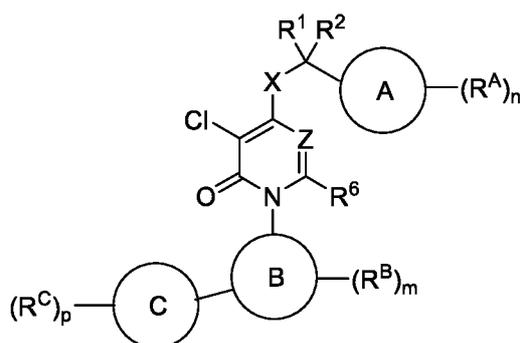
каждый R^{Ca} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-

C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; или два R^{Ca} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо; р равно 0–4; каждый R^a независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 дейтероалкила, C_1 - C_6 гидроксиалкила, C_1 - C_6 аминоалкила или C_1 - C_6 гетероалкила; каждый R^b независимо представляет собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 дейтероалкила, C_1 - C_6 гидроксиалкила, C_1 - C_6 аминоалкила или C_1 - C_6 гетероалкила; и каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C_1 - C_6 алкил(циклоалкил), C_1 - C_6 алкил(гетероциклоалкил), C_1 - C_6 алкил(арил) или C_1 - C_6 алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 дейтероалкила, C_1 - C_6 гидроксиалкила, C_1 - C_6 аминоалкила или C_1 - C_6 гетероалкила; или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 галогеналкила, C_1 - C_6 дейтероалкила, C_1 - C_6 гидроксиалкила, C_1 - C_6 аминоалкила или C_1 - C_6 гетероалкила;



при условии того, что соединение не представляет собой

[0010] В настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер:



Формула (I),

где:

Кольцо А представляет собой фенил или гетероарил;

каждый R^A независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Aa} ;

или два R^A при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Aa} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Aa} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

n равно 0–4;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием оксо;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила; причем циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом;

X представляет собой $-C(R^3)_2$ -, $-NR^4$ -, $-O$ - или $-S$ -;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или два R^3 взяты вместе с образованием оксо;

R⁴ представляет собой водород, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Z представляет собой N или CR⁵;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁶ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Кольцо В представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ba};

или два R^B при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Ba} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Ba} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

m равно 0–4;

Кольцо С представляет собой гетероциклоалкил или гетероарил;

каждый R^C независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^cR^dOR^b, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, (C₁-C₆алкил)циклоалкил, (C₁-C₆алкил)гетероциклоалкил, (C₁-C₆алкил)арил или (C₁-C₆алкил)гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ca};

или два R^C при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Ca} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Ca} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

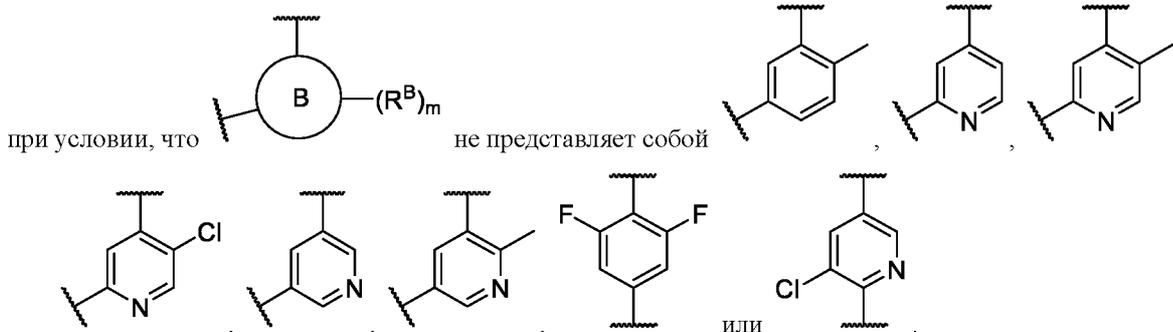
p равно 0–4;

каждый R^a независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила; и

каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;



[0011] Также в данном документе раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, и фармацевтически приемлемый носитель.

[0012] В данном документе также раскрыт способ лечения состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, N-оксида или его стереоизомера, причем состояние выбрано из группы, состоящей из аутоиммунного расстройства, хронического воспалительного расстройства, острого воспалительного расстройства, аутовоспалительного расстройства, фиброзного расстройства, метаболического расстройства, неопластического расстройства и сердечно-сосудистого или цереброваскулярного расстройства.

[0013] В данном документе раскрыт также способ лечения заболевания, опосредованного киназой p38 MAP, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, N-оксида или стереоизомера.

[0014] В данном документе раскрыт также способ лечения заболевания, опосредованного МК2, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, N-оксида или стереоизомера.

ВКЛЮЧЕНИЕ ПОСРЕДСТВОМ ССЫЛКИ

[0015] Все публикации, патенты и заявки на патенты, упомянутые в данном описании, включены в данный документ посредством ссылки в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент или заявка на патент были специально и индивидуально указаны как включенные посредством ссылки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определения

[0016] В следующем описании изложены определенные конкретные детали для обеспечения полного понимания различных вариантов осуществления. Однако специалисту в данной области техники будет понятно, что данное изобретение может применяться на практике без этих деталей. В других случаях хорошо известные структуры не проиллюстрированы и не описаны подробно, чтобы избежать излишнего усложнения описаний вариантов осуществления. Если контекст не требует иного, во всем описании и формуле изобретения, которые следуют, слово «содержать» и его варианты, такие как «содержит» и «содержащий», следует истолковывать в открытом, инклюзивном смысле, то есть как «включающий, но без ограничения». Кроме того, заголовки, представленные в данном документе, предназначены только для удобства и не интерпретируют объем или значение заявленного изобретения.

[0017] Ссылка во всем настоящем описании на «некоторые варианты осуществления» или «вариант осуществления» означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены в по меньшей мере один вариант осуществления. Таким образом, фразы «в одном варианте осуществления» или «в варианте осуществления» в различных местах во всем настоящем описании не обязательно все относятся к одному и тому же варианту осуществления. Помимо этого,

конкретные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или более вариантах осуществления. Также в данном описании и в приложенных пунктах формулы изобретения формы единственного числа включают обозначения множественного числа, если иное четко не следует из содержания. Следует также отметить, что термин «или» обычно используется в его смысле, включая «и/или», если содержание явно не указывает иное.

[0018] В контексте данного документа термины, приведенные ниже, имеют следующие значения, если не указано иное:

[0019] «оксо» относится к =O.

[0020] Термин «карбоксил» относится к -COOH.

[0021] Термин «алкил» относится к насыщенному углеводородному монорадикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему от одного до около десяти атомов углерода, более предпочтительно от одного до шести атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, 2-метил-1-пропил, 2-метил-2-пропил, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропил, 2-метил-1-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-этил-1-бутил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-амил и гексил, а также более длинные алкильные группы, такие как гептил, октил и тому подобное. Каждый раз, когда он появляется в данном документе, числовой диапазон, такой как «C₁-C₆алкил» или «C₁₋₆ алкил», означает, что алкильная группа может состоять из 1 атома углерода, 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает случай термина «алкил», в котором числовой диапазон не обозначен. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C₁₋₁₀алкил. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C₁₋₆алкил. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C₁₋₅алкил. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C₁₋₄алкил. В некоторых вариантах осуществления алкил представляет собой C₁₋₃алкил. Если не указано иное в описании, алкильная группа может быть необязательно замещенной, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления алкил необязательно замещен галогеном, -CN, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления алкил необязательно замещен галогеном.

[0022] «Алкенил» относится к углеводородному монорадикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему одну или более двойных углерод-углеродных связей и имеющему от двух до около десяти атомов углерода, более предпочтительно от двух до около шести атомов углерода. Группа может находиться как в *цис*, так и в *транс* конформации вокруг двойной связи (ей) и следует понимать, что включены оба изомера. Примеры включают, но не ограничиваются ими, этенил (-CH=CH₂), 1-пропенил (-CH₂CH=CH₂), изопропенил [-C(CH₃)=CH₂], бутенил, 1,3-бутадиенил и т. п. Каждый раз, когда он появляется в данном документе, числовой диапазон, такой как «C₂-C₆алкенил» или «C₂₋₆алкенил», означает, что алкенильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает случай термина «алкенил», в котором числовой диапазон не обозначен. Если не указано иное в описании, алкенильная группа может быть необязательно замещенной, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем,

карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкенил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления алкенил необязательно замещен галогеном, -CN, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления алкенил необязательно замещен галогеном.

[0023] «Алкинил» относится к углеводородному монорадикалу с прямой или разветвленной цепью, имеющему одну или более тройных углерод-углеродных связей и имеющему от двух до около десяти атомов углерода, более предпочтительно от двух до около шести атомов углерода. Примеры включают, но не ограничиваются ими, этинил, 2-пропинил, 2-бутинил, 1,3-бутадиинил и т. п. Каждый раз, когда он появляется в данном документе, числовой диапазон, такой как «C₂-C₆алкинил» или «C₂₋₆ алкинил», означает, что алкинильная группа может состоять из 2 атомов углерода, 3 атомов углерода, 4 атомов углерода, 5 атомов углерода или 6 атомов углерода, хотя настоящее определение также охватывает случай термина «алкинил», в котором числовой диапазон не обозначен. Если не указано иное в описании, алкинильная группа может быть необязательно замещенной, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкинил необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления алкинил необязательно замещен галогеном, -CN, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления алкинил необязательно замещен галогеном.

[0024] Термин «алкилен» относится к прямой или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи. Если не указано иное в описании, алкиленовая группа может быть необязательно замещенной, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкилен необязательно замещен оксо, галогеном, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления алкилен необязательно замещен галогеном, -CN, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления алкилен необязательно замещен галогеном.

[0025] «Алкокси» относится к радикалу формулы -OR_a, где R_a представляет собой алкильный радикал, как определено. Если не указано иное в описании, алкоксигруппа может быть необязательно замещенной, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкокси необязательно замещен галогеном, -CN, -COOH, -COOMe, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления алкокси необязательно замещен галогеном, -CN, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления алкокси необязательно замещен галогеном.

[0026] Термин «арил» относится к радикалу, полученному из углеводородной кольцевой системы, содержащей от 6 до 30 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Арильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированную (при конденсировании с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, арил, связанный через ароматические кольцевые атомы) или мостиковые кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой 6–10-членный арил. В некоторых вариантах осуществления арил представляет собой 6-членный арил (фенил). Арильные радикалы включают, но не ограничиваются ими, арильные радикалы, полученные из углеводородных кольцевых систем антрилена, нафтилена, фенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, ас-

индацена, с-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плейдена, пирена и трифенилена. Если в описании не указано иное, арил может необязательно быть замещен, например, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления арил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления арил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления арил необязательно замещен галогеном.

[0027] Термин «циклоалкил» относится к частично или полностью насыщенному моноциклическому или полициклическому карбоциклическому кольцу, которое может включать конденсированное (при конденсации с арильным или гетероарильным кольцом, циклоалкил, связанный через неароматические кольцевые атомы) или мостиковые кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил является полностью насыщенным. Типичные циклоалкилы включают, но не ограничиваются ими, циклоалкилы, имеющие от трех до пятнадцати атомов углерода (C₃-C₁₅циклоалкил или C₃-C₁₅циклоалкенил), от трех до десяти атомов углерода (C₃-C₁₀циклоалкил или C₃-C₁₀циклоалкенил), от трех до восьми атомов углерода (C₃-C₈циклоалкил или C₃-C₈циклоалкенил), от трех до шести атомов углерода (C₃-C₆циклоалкил или C₃-C₆циклоалкенил), от трех до пяти атомов углерода (C₃-C₅циклоалкил или C₃-C₅циклоалкенил), или от трех до четырех атомов углерода (C₃-C₄циклоалкил или C₃-C₄циклоалкенил). В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой 3–10-членный циклоалкил или 3–10-членный циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой 3–6-членный циклоалкил или 3–6-членный циклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой 5–6-членный циклоалкил или 5–6-членный циклоалкенил. Моноциклические циклоалкилы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические циклоалкилы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, бицикло[3.3.0]октан, бицикло[4.3.0]нонан, цис-декалин, транс-декалин, бицикло[2.1.1]гексан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан и бицикло[3.3.2]декан и 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептанил. Частично насыщенные циклоалкилы включают, например, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил и циклооктенил. Если в описании не указано иное, циклоалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилем, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -OH или -OMe. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил необязательно замещен галогеном.

[0028] Термин «гало» или «галоген» относится к бром, хлору, фтору или йоду. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор или хлор. В некоторых вариантах осуществления галоген представляет собой фтор.

[0029] «Галогеналкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более галогеновыми радикалами, как определено выше, например, трифторметилом, дифторметилом, фторметилом, трихлорметилом, 2,2,2-трифторэтилом, 1,2-дифторэтилом, 3-бром-2-фторпропилом, 1,2-дибромэтилом и тому подобное.

[0030] Термин «гидроксиалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более гидроксильными группами. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним гидроксильным группом. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним, двумя или тремя гидроксильными группами. Гидроксиалкил включает, например, гидроксиметил, гидроксипропил, гидроксипропил, гидроксипропил или гидроксипентил. В некоторых вариантах осуществления гидроксиалкил представляет собой гидроксиметил.

[0031] «Аминоалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более аминами. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним амином. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним, двумя или тремя аминами. Аминоалкил включает, например, аминметил, аминоэтил, аминопропил, аминобутил или аминопентил. В некоторых вариантах осуществления аминоалкил представляет собой аминметил.

[0032] Термин «дейтероалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним атомом дейтерия. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним, двумя или тремя атомами дейтерия. В некоторых вариантах осуществления алкил замещен одним, двумя, тремя, четырьмя, пятью или шестью атомами дейтерия. Дейтероалкил включает, например, CD_3 , CH_2D , CHD_2 , CH_2CD_3 , CD_2CD_3 , $CHDCD_3$, CH_2CH_2D или CH_2CHD_2 . В некоторых вариантах осуществления дейтероалкил представляет собой CD_3 .

[0033] Термин «гетероалкил» относится к алкильной группе, в которой один или более скелетных атомов алкила выбраны из атома, отличного от углерода, например кислорода, азота (например, $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$), серы, фосфора или их комбинаций. Гетероалкил присоединен к остальной части молекулы на атоме углерода гетероалкила. В одном аспекте гетероалкил представляет собой C_1 - C_6 гетероалкил, причем гетероалкил состоит из от 1 до 6 атомов углерода и одного или более атомов, отличных от углерода, например кислорода, азота (например, $-NH-$, $-N(\text{алкил})-$), серы, фосфора или их комбинаций, причем гетероалкил присоединен к остальной части молекулы на атоме углерода гетероалкила. Примеры такого гетероалкила представляют собой, например, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)OCH_3$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHCH_3$ или $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$. Если в описании не указано иное, гетероалкил необязательно замещен, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксильной группой, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$, $-OMe$, $-NH_2$ или $-NO_2$. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил необязательно замещен оксо, галогеном, метилом, этилом, $-CN$, $-CF_3$, $-OH$ или $-OMe$. В некоторых вариантах осуществления гетероалкил необязательно замещен галогеном.

[0034] Термин «гетероциклоалкил» относится к 3–24-членному частично или полностью насыщенному кольцевому радикалу, содержащему от 2 до 23 атомов углерода и от одного до 8 гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил является полностью насыщенным. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от одного до трех атомов азота. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит от одного до двух атомов азота. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит один атом азота. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил содержит один атом азота и один атом

кислорода. Если в описании не указано иное, гетероциклоалкильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированную (при конденсировании с арильным или гетероарильным кольцом, гетероциклоалкил, связанный через неароматические кольцевые атомы) или мостиковые кольцевые системы; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. Типичные гетероциклоалкилы включают, но не ограничиваются ими, гетероциклоалкилы, имеющие от двух до пятнадцати атомов углерода (C_2 - C_{15} гетероциклоалкил или C_2 - C_{15} гетероциклоалкенил), от двух до десяти атомов углерода (C_2 - C_{10} гетероциклоалкил или C_2 - C_{10} гетероциклоалкенил), от двух до восьми атомов углерода (C_2 - C_8 гетероциклоалкил или C_2 - C_8 гетероциклоалкенил), от двух до семи атомов углерода (C_2 - C_7 гетероциклоалкил или C_2 - C_7 гетероциклоалкенил), от двух до шести атомов углерода (C_2 - C_6 гетероциклоалкил или C_2 - C_6 гетероциклоалкенил), от двух до пяти атомов углерода (C_2 - C_5 гетероциклоалкил или C_2 - C_5 гетероциклоалкенил) или от двух до четырех атомов углерода (C_2 - C_4 гетероциклоалкил или C_2 - C_4 гетероциклоалкенил). Примеры таких гетероциклоалкильных радикалов включают, но не ограничиваются ими, азиридинил, азетидинил, оксетанил, диоксоланил, тиенил[1.3]дитианил, декагидроизохинолил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, октагидроиндолил, октагидроизоиндолил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, хинуклидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксо-тиоморфолинил, 1,1-диоксо-тиоморфолинил, 1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, 3-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-1-ил, метил-2-оксо-1,3-диоксол-4-ил и 2-оксо-1,3-диоксол-4-ил. Термин «гетероциклоалкил» также включает все кольцевые формы углеводов, включая, но не ограничиваются ими, моносахариды, дисахариды и олигосахариды. Если не указано иное, гетероциклоалкилы имеют от 2 до 10 атомов углерода в кольце. Следует понимать, что при упоминании количества атомов углерода в гетероциклоалкиле количество атомов углерода в гетероциклоалкиле не совпадает с общим количеством атомов (включая гетероатомы), которые составляют гетероциклоалкил (т. е. скелетные атомы гетероциклоалкильного кольца). В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3–7-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3–6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 4–6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 5–6-членный гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3–8-членный гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3–7-членный гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 3–6-членный гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 4–6-членный гетероциклоалкенил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил представляет собой 5–6-членный гетероциклоалкенил. Если в описании не указано иное, гетероциклоалкил может необязательно быть замещен, как описано ниже, например, оксо, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксиллом, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -OH, -OMe, -NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах

осуществления гетероциклоалкил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -ОН или -ОМе. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкил необязательно замещен галогеном.

[0035] «Гетероарил» относится к радикалу 5–14-членной кольцевой системы, содержащему от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода, фосфора и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит от одного до трех гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит от одного до трех атомов азота. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит от одного до двух атомов азота. В некоторых вариантах осуществления гетероарил содержит один атом азота. Гетероарильный радикал может представлять собой моноциклическую, бициклическую, трициклическую или тетрациклическую кольцевую систему, которая может включать конденсированную (при конденсировании с циклоалкильным или гетероциклоалкильным кольцом, гетероарил, связанный через ароматические кольцевые атомы) или мостиковые кольцевые системы. и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5–10-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5–6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой 5-членный гетероарил. Примеры включают, не ограничиваясь ими, азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиексолил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[b][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиексанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиексолил, бензодиексинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-а]пиридинил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1Н-пирролил, феназинил, феногтазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, хиназолинил, хиноксалинил, хинолинил, хинуклидинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т. е. тиенил). Если в описании не указано иное, гетероарил может необязательно быть замещен, например, галогеном, амино, нитрилом, нитро, гидроксилом, алкилом, алкенилом, алкинилом, галогеналкилом, алкокси, карбоксилем, карбоксилатом, арилом, циклоалкилом, гетероциклоалкилом, гетероарилом и т. п. В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -COOH, COOMe, -CF₃, -ОН, -ОМе, -NH₂ или -NO₂. В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен галогеном, метилом, этилом, -CN, -CF₃, -ОН или -ОМе. В некоторых вариантах осуществления гетероарил необязательно замещен галогеном.

[0036] Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное ниже событие или обстоятельство может произойти или не произойти и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда этого не происходит. Например, «необязательно замещенный алкил» означает либо «алкил», либо «замещенный алкил», как определено выше. Кроме того, необязательно

замещенная группа может быть незамещенной (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), полностью замещенной (например, $-\text{CF}_2\text{CF}_3$), монозамещенной (например, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$) или замещенной на уровне в любом месте между полностью замещенной и монозамещенной (например, $-\text{CH}_2\text{CHF}_2$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CF}_2\text{CH}_3$, $-\text{CFHCHF}_2$ и т. д.). Специалистам в данной области будет понятно, что в отношении любой группы, содержащей один или более заместителей, такие группы не предназначены для введения какого-либо замещения или шаблонов замещения (например, замещенный алкил включает необязательно замещенные циклоалкильные группы, которые, в свою очередь, определены как включающие необязательно замещенные алкильные группы, потенциально ad infinitum), которые являются стерически непрактичными и/или синтетически неосуществимыми. Таким образом, все описанные заместители следует понимать как имеющие максимальную молекулярную массу около 1000 дальтон и более типично до около 500 дальтон.

[0037] «Эффективное количество» или «терапевтически эффективное количество» относится к количеству соединения, вводимого субъекту-млекопитающему, как в виде однократной дозы, так и в виде части ряда доз, которые эффективны для достижения желаемого терапевтического эффекта.

[0038] Термин «лечение» индивидуума (например, млекопитающего, такого как человек) или клетки представляет собой любой тип вмешательства, используемый в попытке изменить естественный курс индивидуума или клетки. В некоторых вариантах осуществления лечение включает введение фармацевтической композиции после начала патологического события или контакта с этиологическим агентом и включает стабилизацию состояния (например, состояние не ухудшается) или облегчение состояния.

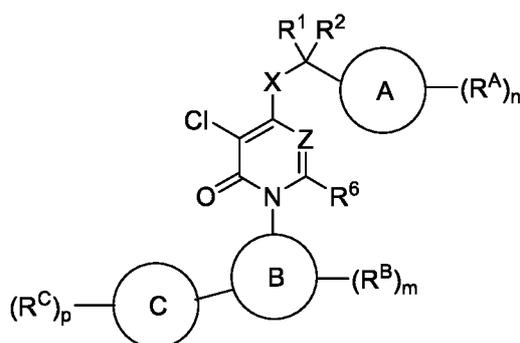
[0039] Термин «синергия» или «синергетический» относится к эффекту комбинации, которая больше, чем аддитивный эффект каждого компонента отдельно в тех же дозах.

[0040] Используемый в данном документе термин «заболевание или расстройство, связанное с МК2» или, альтернативно, «опосредованное МК2 заболевание или расстройство» означает любое заболевание или другое вредное состояние, в котором, как известно или предположительно, играет роль МК2 или его мутант. Используемый в данном документе термин «заболевание или расстройство, связанное с MAP p38» или, альтернативно, «заболевание или расстройство, опосредованное киназой MAP p38» означает любое заболевание или другое вредное состояние, в котором, как известно или предположительно, играет роль p38 или его мутант.

Соединения

[0041] В данном документе описаны соединения формулы (I)-(VIII) или их фармацевтически приемлемые соль, сольват, M-оксид или стереоизомер, пригодные для лечения аутоиммунных расстройств, хронических воспалительных расстройств, острых воспалительных расстройств, аутовоспалительных расстройств, фиброзных расстройств, метаболических расстройств, неопластических расстройств или сердечно-сосудистых или цереброваскулярных расстройств.

[0042] В настоящем документе раскрыто соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер:



Формула (I),

где:

Кольцо А представляет собой фенил или гетероарил;

каждый R^A независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Aa} ;

или два R^A при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Aa} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Aa} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

n равно 0–4;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием оксо;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила; причем циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом;

X представляет собой $-C(R^3)_2$ -, $-NR^4$ -, $-O$ - или $-S$ -;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или два R^3 взяты вместе с образованием оксо;

R⁴ представляет собой водород, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Z представляет собой N или CR⁵;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁶ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Кольцо В представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ba};

или два R^B при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Ba} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Ba} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

m равно 0–4;

Кольцо С представляет собой гетероциклоалкил или гетероарил;

каждый R^C независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^cR^dOR^b, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, (C₁-C₆алкил)циклоалкил, (C₁-C₆алкил)гетероциклоалкил, (C₁-C₆алкил)арил или (C₁-C₆алкил)гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ca};

или два R^C при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Ca} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Ca} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

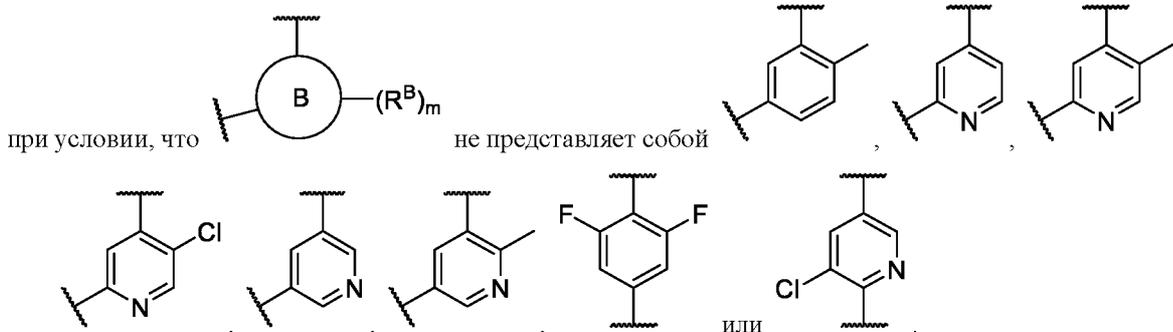
p равно 0–4;

каждый R^a независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

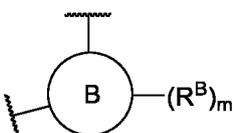
каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила; и

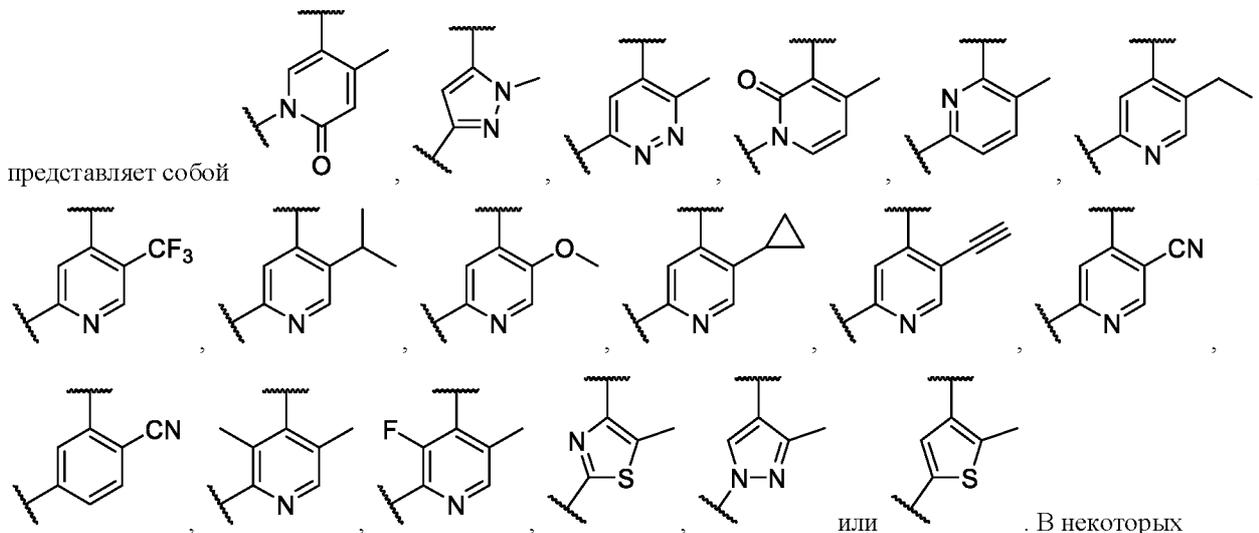
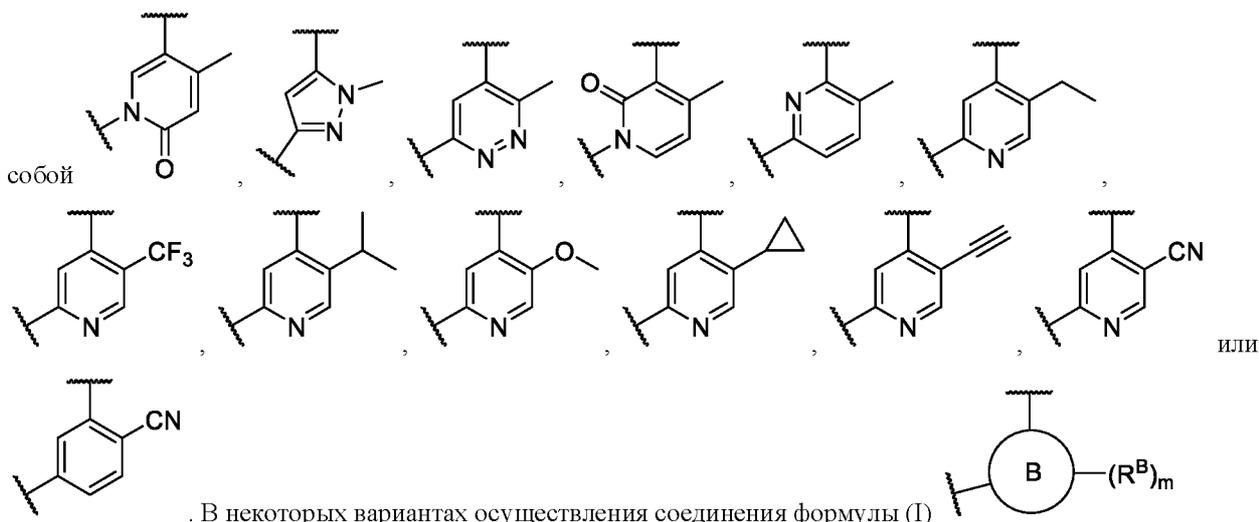
каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

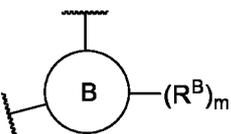
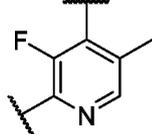
или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;



[0052] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) m равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) m равно 1–4. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) m равно 2–4. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы m равно 1. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы m равно 2.

[0053] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I)  представляет собой



вариантах осуществления соединений формулы (I)  представляет собой 

[0054] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) кольцо С представляет собой 5- или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) кольцо С представляет собой пиримидинил.

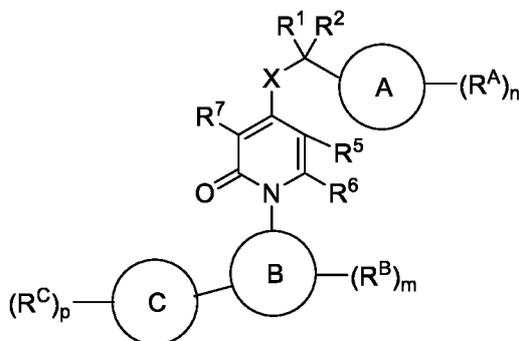
[0055] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) кольцо С представляет собой тиазолил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, тиadiaзол или триазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) кольцо С представляет собой тиазолил. В некоторых вариантах осуществления

соединения формулы (I) кольцо С представляет собой пиразолил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) кольцо С представляет собой имидазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) кольцо С представляет собой тиадиазол. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) кольцо С представляет собой триазолил.

[0056] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) каждый R^C независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил или C₁-C₆гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) каждый R^C независимо представляет собой C₁-C₆гидроксиалкил.

[0057] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) р равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) р равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) р равно 2.

[0058] Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер:



Формула (II),

где:

Кольцо А представляет собой фенил или гетероарил;

каждый R^A независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Aa};

или два R^A при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Aa} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Aa} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

n равно 0–4;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием оксо;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила; причем циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом;

X представляет собой $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, $-O-$ или $-S-$;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или два R^3 взяты вместе с образованием оксо;

R^4 представляет собой водород, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R^6 представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Кольцо B представляет собой гетероциклоалкил или гетероарил;

каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ba} ;

или два R^B при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Ba} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Ba} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

m равно 0–4;

Кольцо С представляет собой 5-членный гетероарил;

каждый R^C независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^cR^dOR^b, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-С₆алкил, C₁-С₆галогеналкил, C₁-С₆дейтероалкил, C₁-С₆гидроксиалкил, C₁-С₆аминоалкил, C₂-С₆алкенил, C₂-С₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, (C₁-С₆алкил)циклоалкил, (C₁-С₆алкил)гетероциклоалкил, (C₁-С₆алкил)арил или (C₁-С₆алкил)гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ca};

каждый R^{Ca} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-С₆алкил, C₁-С₆галогеналкил, C₁-С₆дейтероалкил, C₁-С₆гидроксиалкил, C₁-С₆аминоалкил, C₁-С₆гетероалкил, C₂-С₆алкенил, C₂-С₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Ca} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

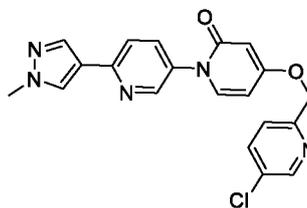
p равно 0–4;

каждый R^a независимо представляет собой C₁-С₆алкил, C₁-С₆галогеналкил, C₁-С₆дейтероалкил, C₁-С₆гидроксиалкил, C₁-С₆аминоалкил, C₁-С₆гетероалкил, C₂-С₆алкенил, C₂-С₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-С₆алкил(циклоалкил), C₁-С₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-С₆алкил(арил) или C₁-С₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-С₆алкила, C₁-С₆галогеналкила, C₁-С₆дейтероалкила, C₁-С₆гидроксиалкила, C₁-С₆аминоалкила или C₁-С₆гетероалкила;

каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-С₆алкил, C₁-С₆галогеналкил, C₁-С₆дейтероалкил, C₁-С₆гидроксиалкил, C₁-С₆аминоалкил, C₁-С₆гетероалкил, C₂-С₆алкенил, C₂-С₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-С₆алкил(циклоалкил), C₁-С₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-С₆алкил(арил) или C₁-С₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-С₆алкила, C₁-С₆галогеналкила, C₁-С₆дейтероалкила, C₁-С₆гидроксиалкила, C₁-С₆аминоалкила или C₁-С₆гетероалкила; и

каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-С₆алкил, C₁-С₆галогеналкил, C₁-С₆дейтероалкил, C₁-С₆гидроксиалкил, C₁-С₆аминоалкил, C₁-С₆гетероалкил, C₂-С₆алкенил, C₂-С₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-С₆алкил(циклоалкил), C₁-С₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-С₆алкил(арил) или C₁-С₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-С₆алкила, C₁-С₆галогеналкила, C₁-С₆дейтероалкила, C₁-С₆гидроксиалкила, C₁-С₆аминоалкила или C₁-С₆гетероалкила;

или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;



при условии того, что соединение не представляет собой

[0059] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) кольцо А представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) кольцо А представляет собой пиридил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) кольцо А представляет собой фенил.

[0060] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) каждый R^A независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) каждый R^A независимо представляет собой галоген или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) каждый R^A независимо представляет собой галоген.

[0061] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) n равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) n равно 1–3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) n равно 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) n равно 1.

[0062] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R¹ и R² независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R¹ и R² независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R¹ и R² независимо представляют собой водород или дейтерий. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R¹ и R² представляют собой водород.

[0063] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) X представляет собой -O-.

[0064] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R⁵ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкинил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R⁵ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN или C₁-C₆алкил.

[0065] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R⁶ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкинил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R⁶ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN или C₁-C₆алкил.

[0066] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R⁷ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкинил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) R⁷ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN или C₁-C₆алкил.

[0067] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) кольцо В представляет собой 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) кольцо В представляет собой пиридинил.

[0068] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкинил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) каждый R^B независимо представляет собой галоген или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) каждый R^B независимо представляет собой C₁-C₆алкил.

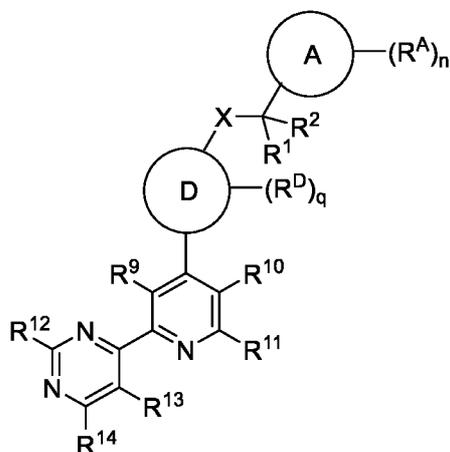
[0069] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) m равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) m равно 1–4. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) m равно 2–4. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) m равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) m равно 2.

[0070] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) кольцо С представляет собой тиазолил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, тиadiaзол или триазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) кольцо С представляет собой тиазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) кольцо С представляет собой пиразолил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) кольцо С представляет собой имидазолил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) кольцо С представляет собой тиadiaзол. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) кольцо С представляет собой триазолил.

[0071] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) каждый R^C независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил или C₁-C₆гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) каждый R^C независимо представляет собой C₁-C₆гидроксиалкил.

[0072] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) p равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) p равно 1–3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) p равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (II) p равно 2.

[0073] Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (III) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер:



Формула (III),

где:

Кольцо А представляет собой фенил или гетероарил;

каждый R^A независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Aa};

или два R^A при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Aa} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Aa} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

n равно 0–4;

R¹ и R² независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или R¹ и R² взяты вместе с образованием оксо;

или R¹ и R² взяты вместе с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила; причем циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом, C₁-C₆аминоалкилом или C₁-C₆гетероалкилом;

X представляет собой -C(R³)₂-, -NR⁴-, -O- или -S-;

каждый R³ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или два R³ взяты вместе с образованием оксо;

R⁴ представляет собой водород, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Кольцо D представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^D независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Da};

или два R^D при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Da} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^{cR^d}, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^{cR^d}, -NR^{cR^d}, -NR^bC(=O)NR^{cR^d}, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^{cR^d}, -C(=O)C(=O)NR^{cR^d}, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Da} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

q равно 0–6;

R⁹ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^{cR^d}, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^{cR^d}, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R¹⁰ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^{cR^d}, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^{cR^d}, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R¹¹ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^{cR^d}, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^{cR^d}, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R¹² представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^{cR^d}, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^{cR^d}, -S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^{cR^d}OR^b, -NR^{cR^d}, -NR^bC(=O)NR^{cR^d}, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^{cR^d}, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, (C₁-C₆алкил)циклоалкил, (C₁-C₆алкил)гетероциклоалкил, (C₁-C₆алкил)арил или (C₁-C₆алкил)гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{12a};

каждый R^{12a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^{cR^d}, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^{cR^d}, -NR^{cR^d}, -NR^bC(=O)NR^{cR^d}, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^{cR^d}, -C(=O)C(=O)NR^{cR^d}, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{12a} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

R¹³ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^{cR^d}, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^{cR^d}, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R¹⁴ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^{cR^d}, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^{cR^d}, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

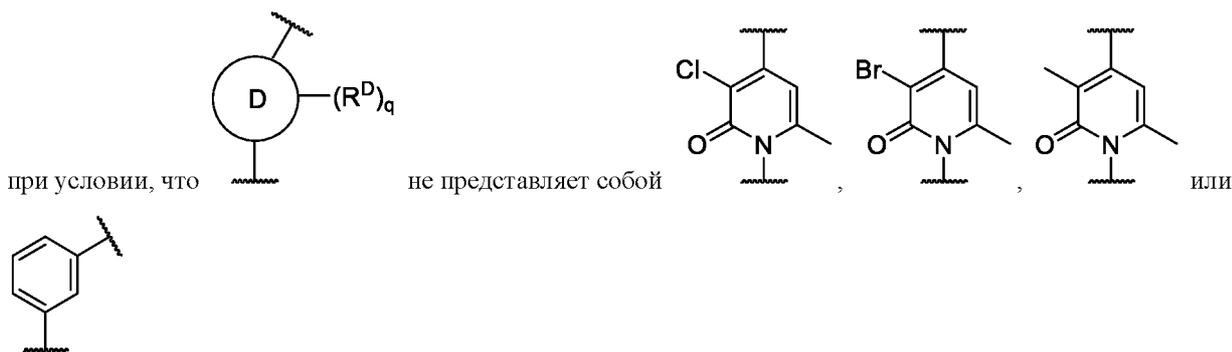
каждый R^a независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил,

гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила; и

каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;



[0074] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) кольцо А представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) кольцо А представляет собой пиридил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) кольцо А представляет собой фенил.

[0075] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) каждый R^A независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) каждый R^A независимо

представляет собой галоген или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) каждый R^A независимо представляет собой галоген.

[0076] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) n равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) n равно 1–3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) n равно 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) n равно 1.

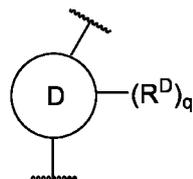
[0077] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) R¹ и R² независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) R¹ и R² независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) R¹ и R² представляют собой водород.

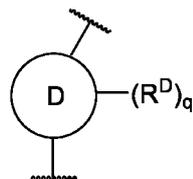
[0078] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) X представляет собой -O-.

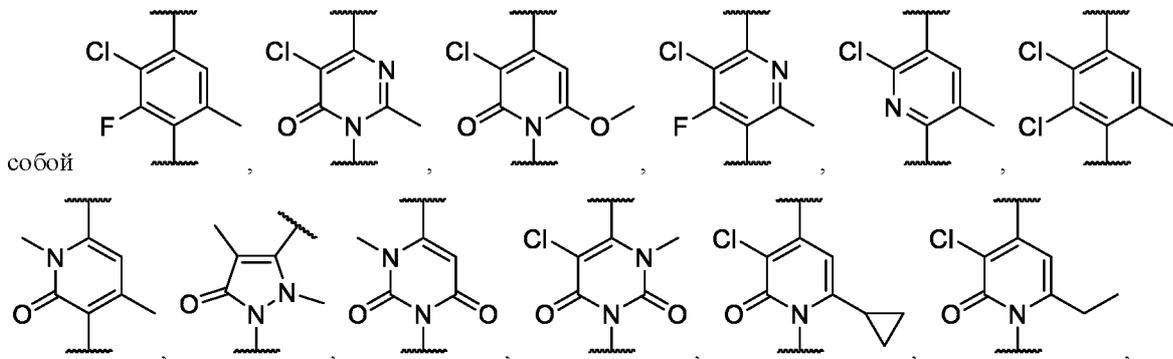
[0079] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) кольцо D представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) кольцо D представляет собой пиридил.

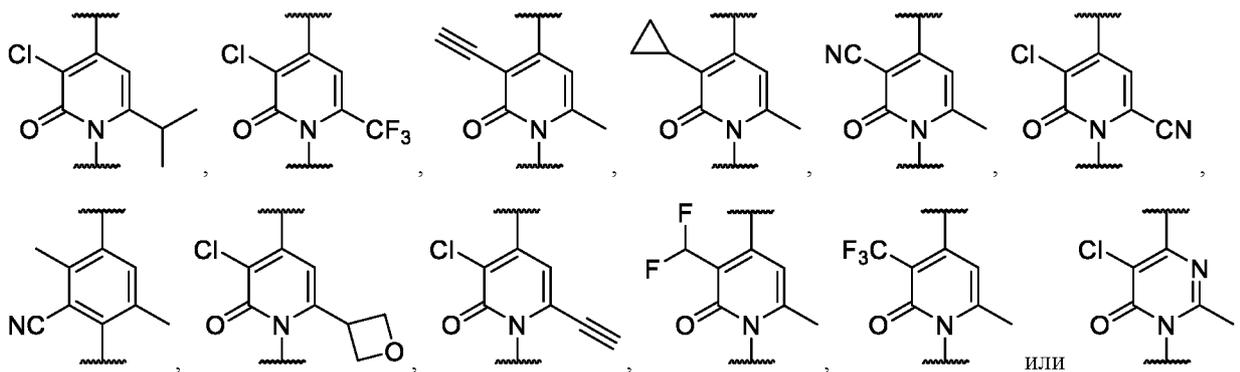
[0080] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) каждый R^D независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкинил или циклоалкил; или два R^D при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) каждый R^D независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OR^a, C₁-C₆алкил, C₂-C₆ алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; или два R^D при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо.

[0081] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) q равно 1–4. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) q равно 1–3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) q равно 2–4.



[0082] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III)  представляет собой





[0083] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) R^9 представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил.

[0084] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) R^{10} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил.

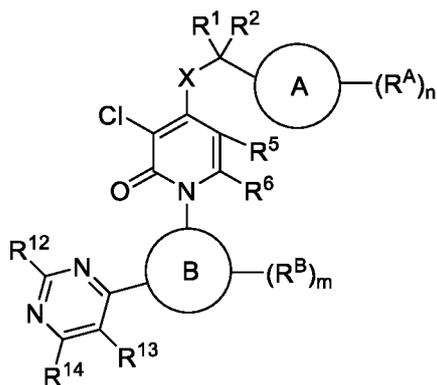
[0085] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) R^{11} представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил или C_1 - C_6 галогеналкил.

[0086] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) R^{12} представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил или C_1 - C_6 гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) R^{12} представляет собой C_1 - C_6 гидроксиалкил.

[0087] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) R^{13} представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_1 - C_6 алкил.

[0088] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (III) R^{14} представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_1 - C_6 алкил.

[0089] Соединение формулы (IV) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер:



Формула (IV),

где:

Кольцо А представляет собой фенил или гетероарил;

каждый R^A независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил,

алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Aa};

или два R^A при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Aa} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Aa} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

n равно 0–4;

R¹ и R² независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или R¹ и R² взяты вместе с образованием оксо;

или R¹ и R² взяты вместе с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила; причем циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом, C₁-C₆аминоалкилом или C₁-C₆гетероалкилом;

X представляет собой -C(R³)₂-, -NR⁴-, -O- или -S-;

каждый R³ независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или два R³ взяты вместе с образованием оксо;

R⁴ представляет собой водород, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁶ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Кольцо B представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, алкил или гетероарил;

каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ba};

или два R^B при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Ba} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Ba} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

m равно 0–4;

R¹², R¹³ и R¹⁴ определены в (a), (b) или (c) следующим образом:

(a)

R¹² представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^cR^dOR^b, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дигидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гидроксигетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, (C₁-C₆алкил)циклоалкил, (C₁-C₆алкил)гетероциклоалкил, (C₁-C₆алкил)арил или (C₁-C₆алкил)гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{12a};

каждый R^{12a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{12a} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

R¹³ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R¹⁴ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или

(b)

R¹² представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R¹³ представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R¹⁴ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или

(с)

R¹² представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R¹³ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R¹⁴ представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

каждый R^a независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила; и

каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -

соединения формулы (IV) m равно 2–4. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV) m равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV) m равно 2.

[00100] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV):

R^{12} представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^b)R^a$, $-SiR^cR^dOR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дигидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гидроксигетероалкил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, $(C_1$ - C_6 алкил)циклоалкил или $(C_1$ - C_6 алкил)гетероциклоалкил; причем алкил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил необязательно и независимо замещен одним или более R^{12a} ;

каждый R^{12a} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил или C_1 - C_6 гетероалкил; или два R^{12a} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

R^{13} представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_1 - C_6 алкил; и

R^{14} представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_1 - C_6 алкил.

[00101] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV):

R^{12} представляет собой $-S(=O)(=NR^b)R^a$, $-SiR^cR^dOR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дигидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гидроксигетероалкил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил или $(C_1$ - C_6 алкил)циклоалкил; причем алкил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил необязательно и независимо замещен одним или более R^{12a} ;

каждый R^{12a} независимо представляет собой $-OH$, $-NR^cR^d$ или C_1 - C_6 галогеналкил;

R^{13} представляет собой водород; и

R^{14} представляет собой водород.

[00102] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV):

R^{12} представляет собой C_1 - C_6 гидроксиалкил;

R^{13} представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил; и

R^{14} представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_1 - C_6 алкил.

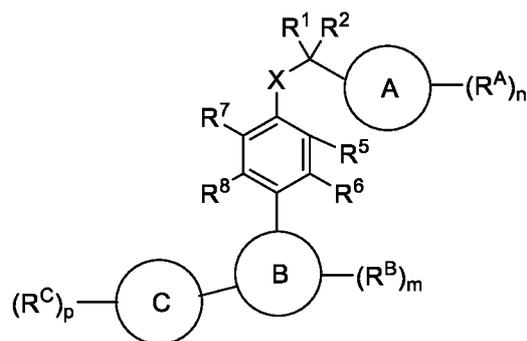
[00103] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV):

R^{12} представляет собой C_1 - C_6 гидроксиалкил;

R^{13} представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_1 - C_6 алкил; и

R^{14} представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

[00104] Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (V) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер:



Формула (V),

где:

Кольцо А представляет собой фенил или гетероарил;

каждый R^A независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Aa} ;

или два R^A при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Aa} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Aa} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

p равно 0–4;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием оксо;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила; причем циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом;

X представляет собой $-C(R^3)_2$ -, $-NR^4$ -, $-O$ - или $-S$ -;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или два R^3 взяты вместе с образованием оксо;

R⁴ представляет собой водород, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁶ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁷ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁸ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Кольцо В представляет собой пиридинон, пиримидинон, пиазинон или пиридазинон;

каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ba};

или два R^B при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Ba} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Ba} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

m равно 0–4;

Кольцо С представляет собой гетероциклоалкил или гетероарил;

каждый R^C независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^cR^dOR^b, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, (C₁-C₆алкил)циклоалкил, (C₁-C₆алкил)гетероциклоалкил, (C₁-C₆алкил)арил или (C₁-C₆алкил)гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ca};

или два R^C при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Ca} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Ca} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

p равно 0–4;

каждый R^a независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила; и

каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

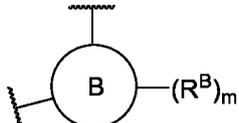
или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила.

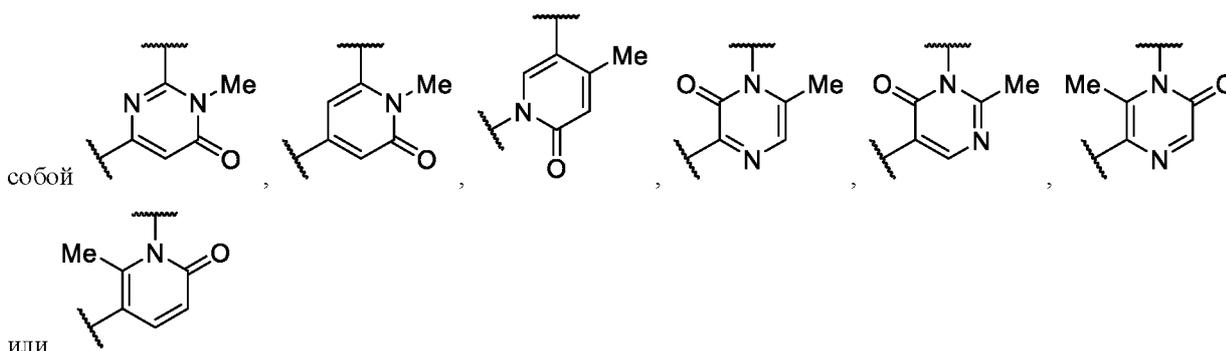
[00105] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) кольцо А представляет собой гетероарил.

[00106] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) кольцо А представляет собой пиридил.

некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) каждый R^B независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил.

[00118] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV) m равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV) m равно 1–4. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV) m равно 2–4. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV) m равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (IV) m равно 2.

[00119] В некоторых вариантах осуществления соединения Формулы (V)  представляет собой

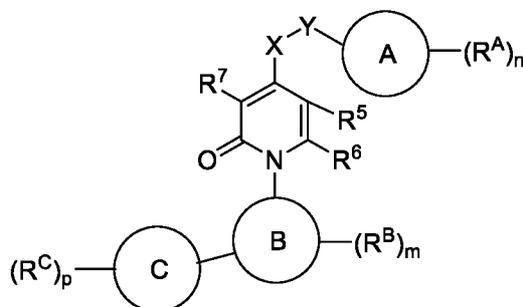


[00120] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) кольцо С представляет собой 5- или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) кольцо С представляет собой пиримидинил.

[00121] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) каждый R^C независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил или C_1 - C_6 гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) каждый R^C независимо представляет собой C_1 - C_6 гидроксиалкил.

[00122] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) p равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) p равно 1–3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) p равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (V) p равно 2.

[00123] Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (VI) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер:



Формула (VI),

где:

Кольцо А представляет собой фенил или гетероарил;

каждый R^A независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Aa} ;

или два R^A при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Aa} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Aa} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

n равно 0–4;

X и Y определены в (а) или (б) следующим образом:

(а)

X представляет собой $-C(R^3)_2$ -, $-NR^4$ -, $-O$ - или $-S$ -;

Y представляет собой $-CR^1R^2$ -;

R^1 представляет собой галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R^2 представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием оксо;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила; причем циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или два R^3 взяты вместе с образованием оксо; и

R^4 представляет собой водород, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или

(б)

X представляет собой $-C(R^3)_2$ -, $-NR^4$ - или $-S$ -;

Y представляет собой $-CR^1R^2-$, $-NR^4-$, $-O-$ или $-S-$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием оксо;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила; причем циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или два R^3 взяты вместе с образованием оксо; и

R^4 представляет собой водород, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R^5 представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R^6 представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Кольцо В представляет собой гетероциклоалкил или гетероарил;

каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ba} ;

или два R^B при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Ba} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Ba} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

m равно 0–4;

Кольцо C представляет собой гетероциклоалкил или гетероарил;

каждый R^C независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^cR^dOR^b, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, (C₁-C₆алкил)циклоалкил, (C₁-C₆алкил)гетероциклоалкил, (C₁-C₆алкил)арил или (C₁-C₆алкил)гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ca};

или два R^C при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Ca} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Ca} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

r равно 0–4;

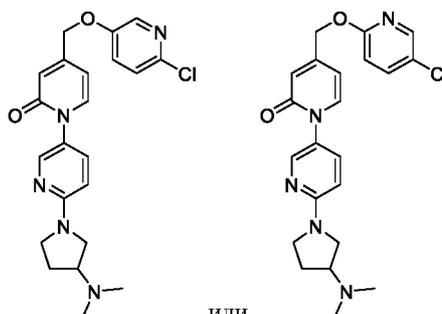
каждый R^a независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила; и

каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂,

-NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;



при условии того, что соединение не представляет собой:

[00124] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) кольцо А представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) кольцо А представляет собой пиридил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) кольцо А представляет собой фенил.

[00125] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) каждый R^A независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) каждый R^A независимо представляет собой галоген или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) каждый R^A независимо представляет собой галоген.

[00126] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) n равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) n равно 1–3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) n равно 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) n равно 1.

[00127] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (VI):

X представляет собой -C(R³)₂-, -NR⁴-, -O- или -S-;

Y представляет собой -CR¹R²-;

R¹ представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R² представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или R¹ и R² взяты вместе с образованием оксо;

или R¹ и R² взяты вместе с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила; причем циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены дейтерием, галогеном, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкилом, C₁-C₆галогеналкилом, C₁-C₆дейтероалкилом, C₁-C₆гидроксиалкилом, C₁-C₆аминоалкилом или C₁-C₆гетероалкилом;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или два R^3 взяты вместе с образованием оксо; и

R^4 представляет собой водород, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

[00128] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (VI):

X представляет собой $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$, $-O-$ или $-S-$;

Y представляет собой $-CR^1R^2-$;

R^1 представляет собой галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 дейтероалкил;

R^2 представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_1 - C_6 алкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 дейтероалкил;

R^4 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил.

[00129] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (VI):

X представляет собой $-C(R^3)_2-$, $-NR^4-$ или $-S-$;

Y представляет собой $-CR^1R^2-$, $-NR^4-$, $-O-$ или $-S-$;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-$

$C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием оксо;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила; причем циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или два R^3 взяты вместе с образованием оксо; и

R^4 представляет собой водород, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил.

[00130] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (VI):

X представляет собой $-C(R^3)_2-$;

Y представляет собой $-CR^1R^2-$, $-NR^4-$, $-O-$ или $-S-$;

R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -ОН, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 дейтероалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием оксо;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -ОН, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 дейтероалкил;

или два R^3 взяты вместе с образованием оксо; и

R^4 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил.

[00131] В некоторых вариантах осуществления соединений формулы (VI):

X представляет собой -NR⁴- или -S-;

Y представляет собой -CR¹R²-;

R^1 и R^2 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил или C_1 - C_6 дейтероалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием оксо;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила; и

R^4 представляет собой водород или C_1 - C_6 алкил.

[00132] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) R^5 представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -ОН, -OR^a, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкинил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) R^5 представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN или C_1 - C_6 алкил.

[00133] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) R^6 представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -ОН, -OR^a, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкинил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) R^6 представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN или C_1 - C_6 алкил.

[00134] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -ОН, -OR^a, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкинил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) R^7 представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN или C_1 - C_6 алкил.

[00135] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) кольцо В представляет собой 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) кольцо В представляет собой пиридинил.

[00136] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -ОН, -OR^a, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкинил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) каждый R^B независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил.

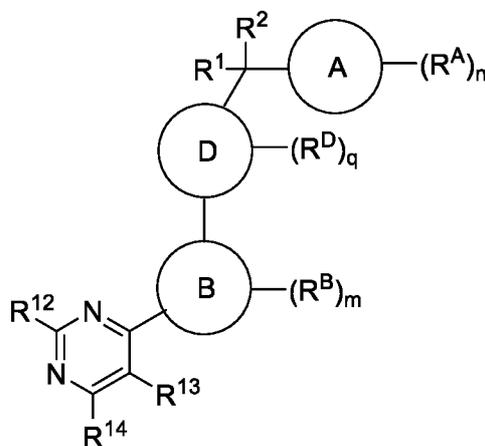
[00137] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) m равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) m равно 1–4. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) m равно 2–4. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) m равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) m равно 2.

[00138] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) кольцо С представляет собой 5- или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) кольцо С представляет собой пиримидинил.

[00139] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) каждый R^C независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил или C₁-C₆гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) каждый R^C независимо представляет собой C₁-C₆гидроксиалкил.

[00140] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) p равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) p равно 1–3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) p равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VI) p равно 2.

[00141] Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (VII) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер:



Формула (VII),

где:

Кольцо А представляет собой фенил или гетероарил;

каждый R^A независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Aa};

или два R^A при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Aa} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Aa} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

n равно 0–4;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием оксо;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила; причем циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом;

Кольцо В представляет собой пиридинил;

каждый R^{Ba} независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ba} ;

каждый R^{Ba} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Ba} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

m равно 0–3;

Кольцо D представляет собой бициклическое кольцо;

каждый R^D независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Da} ;

или два R^D при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Da} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Da} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

q равно 0–6;

R^{12} представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-S(=O)(=NR^b)R^a$, $-SiR^cR^dOR^b$, $-NR^cR^d$,

-NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила.

[00142] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) кольцо А представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) кольцо А представляет собой пиридил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) кольцо А представляет собой фенил.

[00143] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) каждый R^A независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) каждый R^A независимо представляет собой галоген или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) каждый R^A независимо представляет собой галоген.

[00144] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) n равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) n равно 1–3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) n равно 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) n равно 1.

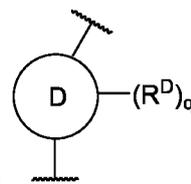
[00145] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) R¹ и R² независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил или C₁-C₆дейтероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) R¹ и R² независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген или C₁-C₆алкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) R¹ и R² представляют собой водород.

[00146] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) кольцо D представляет собой 6–12-членное бициклическое кольцо, необязательно содержащее 1–4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S, N, P или B. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) кольцо D представляет собой 6–12-членное бициклическое кольцо, необязательно содержащее 1–4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O, S или N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) кольцо D представляет собой 6–12-членное бициклическое кольцо, необязательно содержащее 1–4 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O и N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) кольцо D представляет собой 6–12-членное бициклическое кольцо, необязательно содержащее 1–3 гетероатома, выбранных из группы, состоящей из O и N. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) кольцо D представляет собой 6–10-членное бициклическое кольцо, необязательно содержащее 1–3 гетероатома, которые представляют собой N.

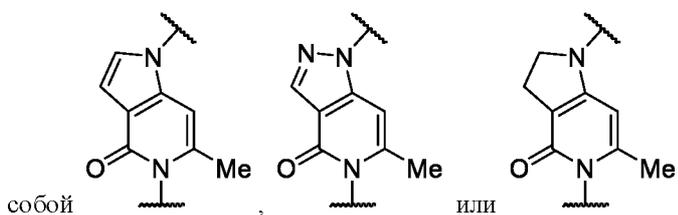
[00147] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) каждый R^D независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкинил или циклоалкил; или

два R^D при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) каждый R^D независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OR^a$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_2 - C_6 алкинил или циклоалкил; или два R^D при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо.

[00148] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) q равно 1–4. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) q равно 1–3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) q равно 2–4.



[00149] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) представляет собой



[00150] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) каждый R^B независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_2 - C_6 алкинил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) каждый R^B независимо представляет собой дейтерий, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_2 - C_6 алкинил или циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) каждый R^B независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил.

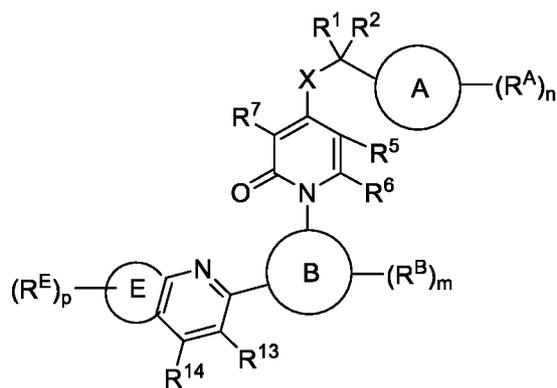
[00151] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) m равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) m равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) m равно 2.

[00152] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) R^{12} представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил или C_1 - C_6 гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) R^{12} представляет собой C_1 - C_6 гидроксиалкил.

[00153] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) R^{13} представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_1 - C_6 алкил.

[00154] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VII) R^{14} представляет собой водород, дейтерий, галоген или C_1 - C_6 алкил.

[00155] Также в настоящем документе раскрыто соединение формулы (VIII) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N -оксид или стереоизомер:



Формула (VIII),

где:

Кольцо А представляет собой фенил или гетероарил;

каждый R^A независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Aa} ;

или два R^A при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Aa} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Aa} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

n равно 0–4;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием оксо;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила; причем циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом;

X представляет собой $-C(R^3)_2$ -, $-NR^4$ -, $-O$ - или $-S$ -;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или два R^3 взяты вместе с образованием оксо;

R⁴ представляет собой водород, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁶ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁷ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

Кольцо В представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ba};

или два R^B при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Ba} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Ba} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

m равно 0–4;

Кольцо Е представляет собой циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

каждый R^E независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^cR^dOR^b, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, (C₁-C₆алкил)циклоалкил, (C₁-C₆алкил)гетероциклоалкил, (C₁-C₆алкил)арил или (C₁-C₆алкил)гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ea};

каждый R^{Ea} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-

C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Ea} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

R¹³ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R¹⁴ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

p равно 0–4;

каждый R^a независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила; и

каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила.

[00156] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VIII) кольцо А представляет собой гетероарил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VIII) кольцо А представляет собой

[00167] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VIII) кольцо E представляет собой циклоалкил.

[00168] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VIII) каждый R^E независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил или C₁-C₆гетероалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VIII) каждый R^E независимо представляет собой -OH или C₁-C₆алкил.

[00169] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VIII) p равно 1 или 2. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VIII) p равно 1 или 3. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VIII) p равно 1. В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VIII) p равно 2.

[00170] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VIII) R¹³ представляет собой водород, дейтерий, галоген или C₁-C₆алкил.

[00171] В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (VIII) R¹⁴ представляет собой водород, дейтерий, галоген или C₁-C₆алкил.

[00172] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^a независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила, C₁-C₆гетероалкила. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^a независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила, C₁-C₆гетероалкила. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^a независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^a независимо представляет собой C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^a независимо представляет собой C₁-C₆алкил.

[00173] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила, C₁-C₆гетероалкила. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где каждый

алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила, C₁-C₆гетероалкила. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^b независимо представляет собой водород или C₁-C₆алкил.

[00174] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила, C₁-C₆гетероалкила. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил; где каждый алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила, C₁-C₆гетероалкила. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, циклоалкил или гетероциклоалкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил или C₁-C₆галогеналкил. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород или C₁-C₆алкил.

[00175] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила.

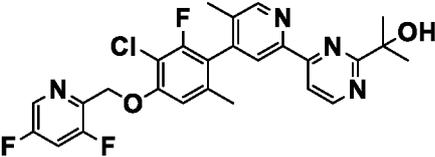
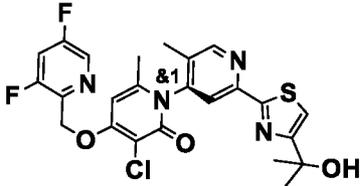
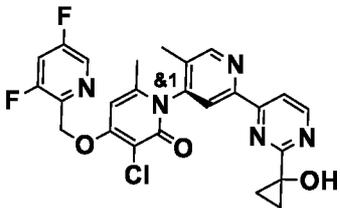
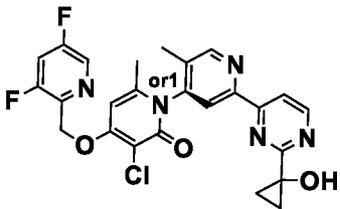
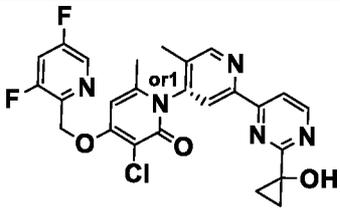
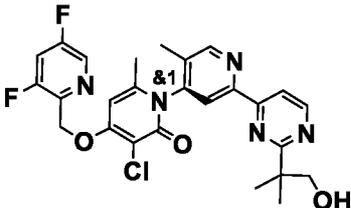
[00176] В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R¹², R^a, R^b, R^c, R^d, а образованный гетероциклоалкил, когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен одним, двумя, тремя или четырьмя заместителями, как определено в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R¹², R^a, R^b, R^c, R^d, а образованный гетероциклоалкил, когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен одним, двумя или тремя заместителями, как определено в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, раскрытого в настоящем документе, каждый R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R¹², R^a, R^b, R^c, R^d, а образованный гетероциклоалкил, когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен одним или двумя заместителями, как определено в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления соединения,

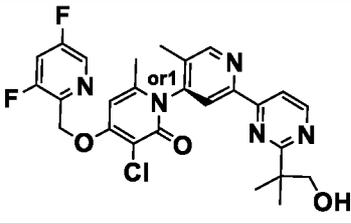
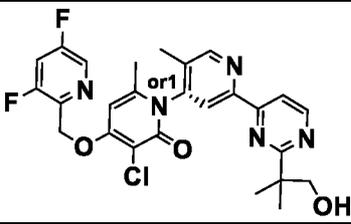
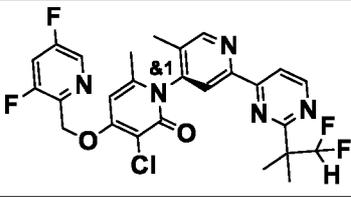
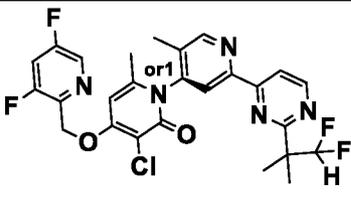
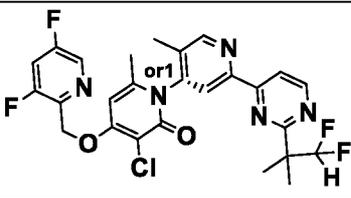
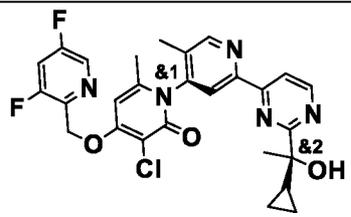
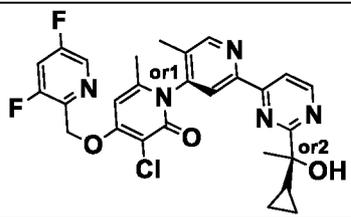
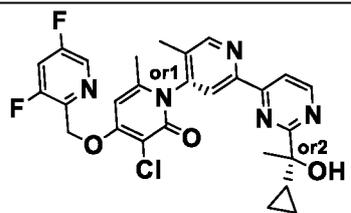
раскрытого в настоящем документе, каждый R^A, R^B, R^C, R^D, R^E, R¹², R^a, R^b, R^c, R^d, а также образованный гетероциклоалкил, когда R^c и R^d взяты вместе, независимо замещен одним заместителем, как определено в настоящем документе.

[00177] В данном документе рассматривается любая комбинация групп, описанных выше для различных переменных. На протяжении всего описания группы и их заместители выбираются специалистом в данной области для обеспечения стабильных фрагментов и соединений.

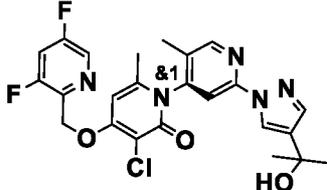
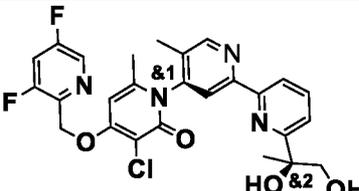
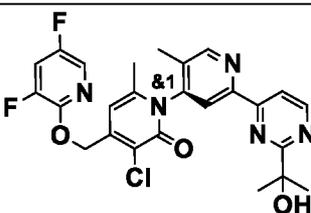
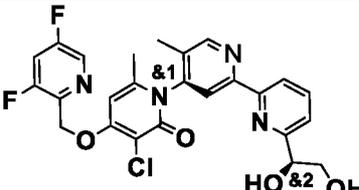
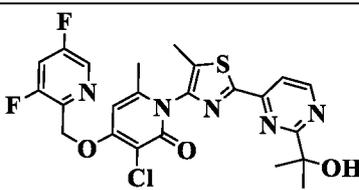
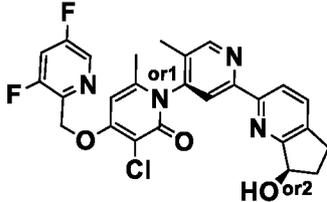
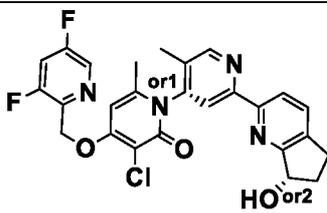
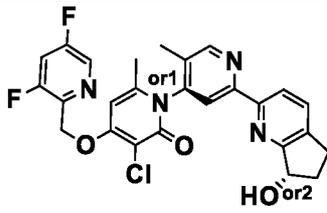
[00178] В некоторых вариантах осуществления соединение, раскрытое в данном документе, или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер представляет собой одно из соединений, приведенных в таблице 1.

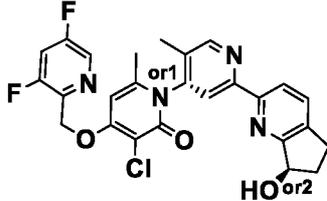
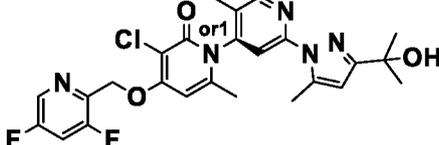
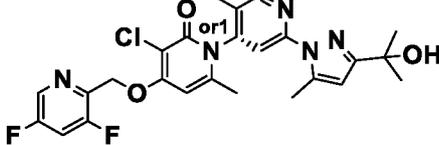
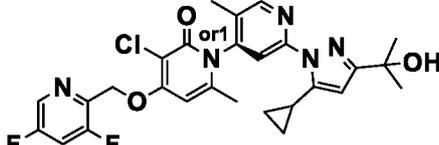
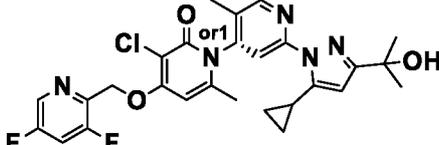
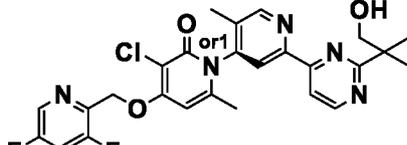
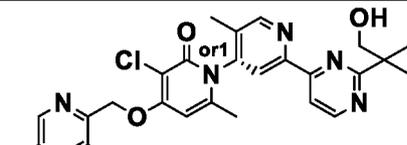
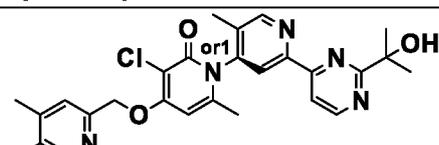
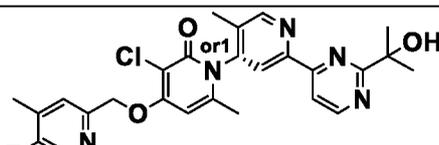
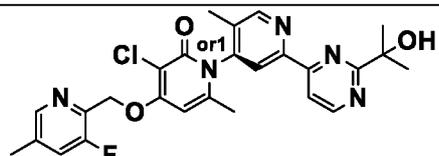
ТАБЛИЦА 1

Пр.	Структура
1	
2*	
3*	
3A*	
3B*	
4*	

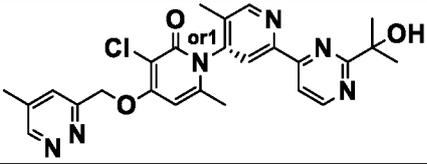
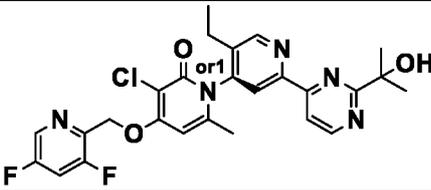
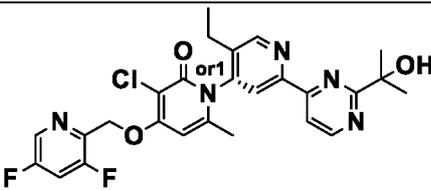
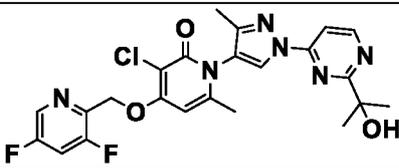
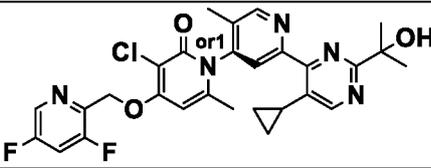
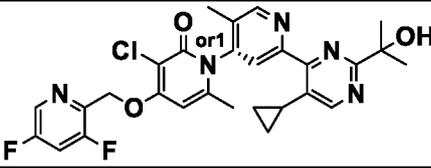
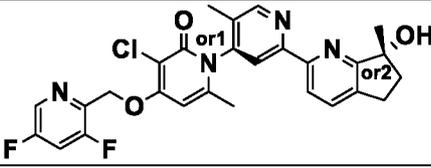
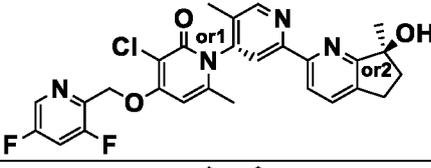
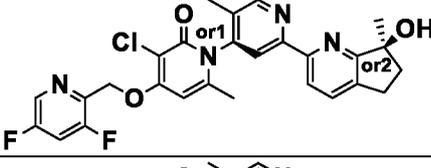
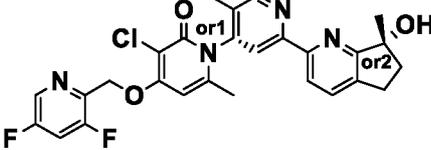
Пр.	Структура
4A*	
4B*	
5*	
5A*	
5B*	
6*	
6A*	
6B*	

Пр.	Структура
6C*	
6D*	
7*	
8*	
9A*	
9B*	
10*	
11*	
12*	

Пр.	Структура
13*	
14*	
15*	
16*	
17*	
18A*	
18B*	
18C*	

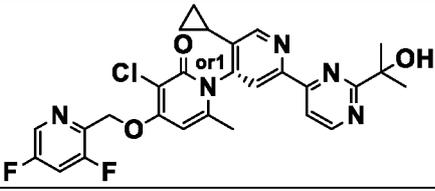
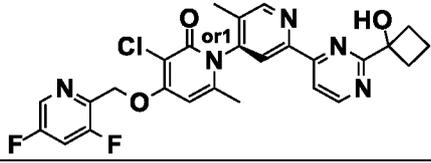
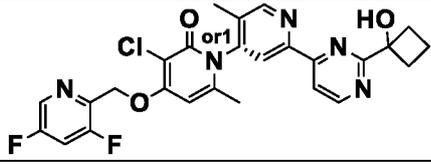
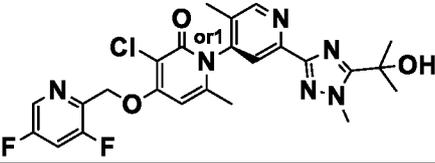
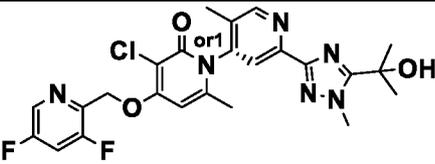
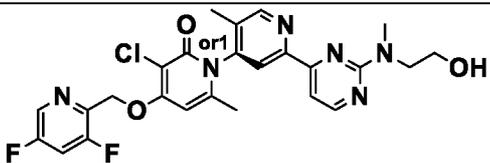
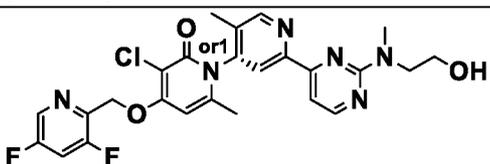
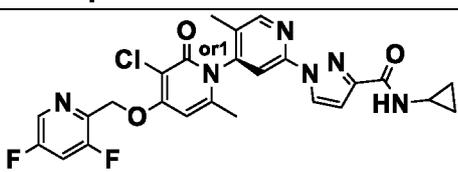
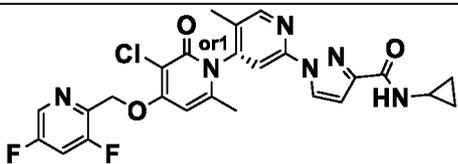
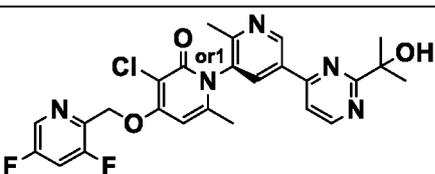
Пр.	Структура
18D*	
19A*	
19B*	
20A*	
20B*	
21A*	
21B*	
22A*	
22B*	
23A*	

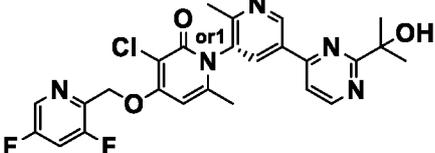
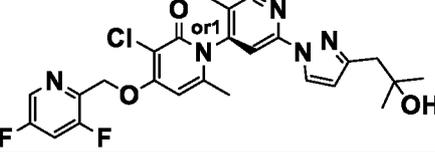
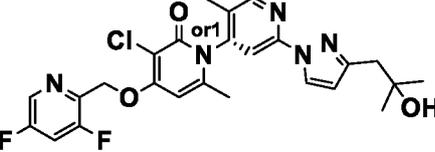
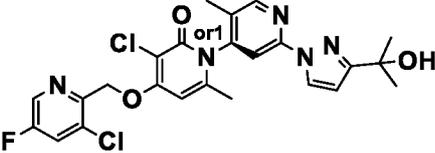
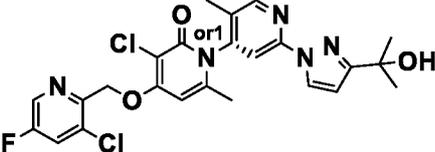
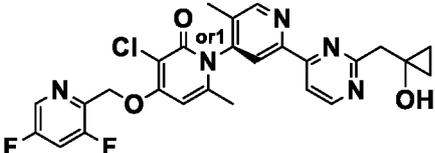
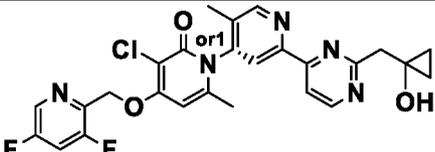
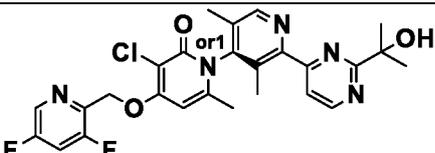
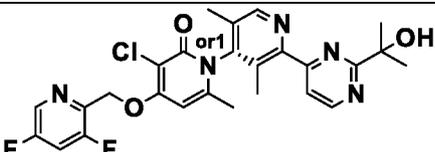
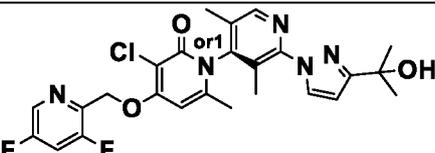
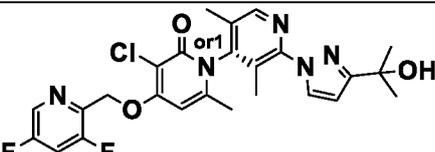
Пр.	Структура
23B*	
24A*	
24B*	
25*	
25A*	
25B*	
26A*	
26B*	
27A*	
27B*	
28A*	

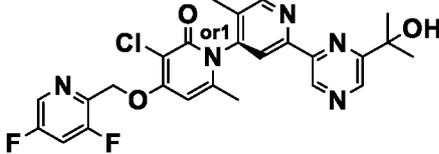
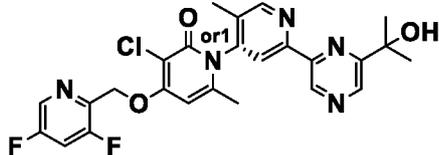
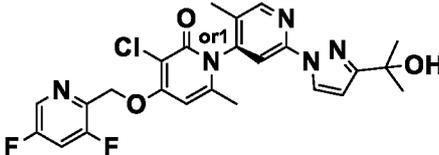
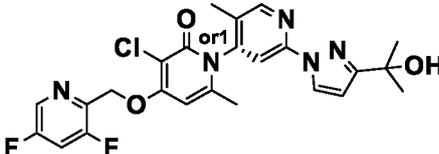
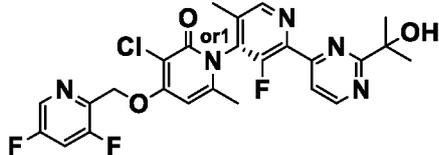
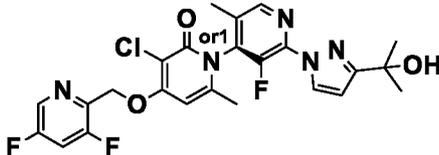
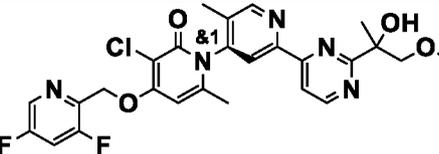
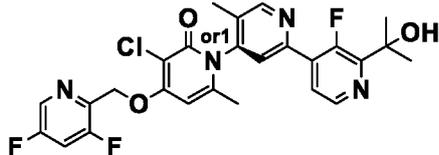
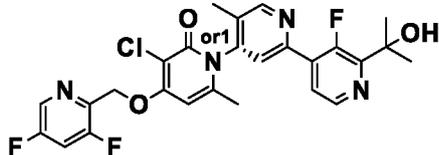
Пр.	Структура
28B*	
29A*	
29B*	
30*	
31A*	
31B*	
32A*	
32B*	
32C*	
32D*	

Пр.	Структура
33A*	
33B*	
34A*	
34B*	
34C*	
34D*	
35A*	
35B*	
35C*	
35D*	
36A*	

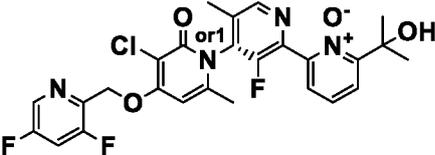
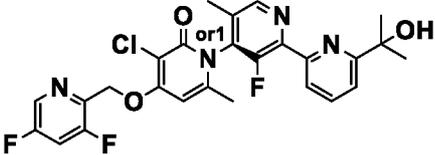
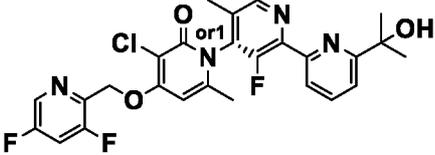
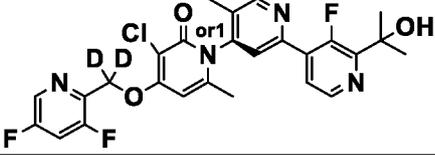
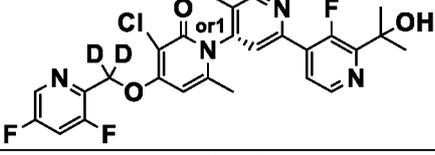
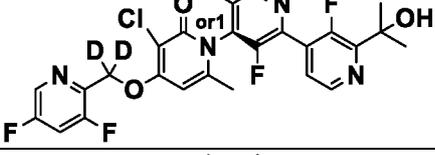
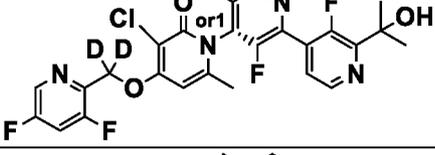
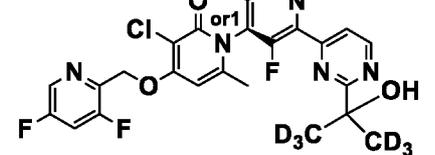
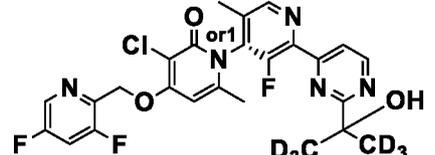
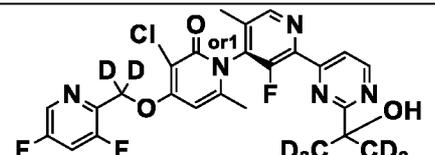
Пр.	Структура
36B*	
36C*	
36D*	
37A*	
37B*	
38A*	
38B*	
39A*	
39B*	
40A*	

Пр.	Структура
40B*	
41A*	
41B*	
42A*	
42B*	
43A*	
43B*	
44A*	
44B*	
45A*	

Пр.	Структура
45B*	
46A*	
46B*	
47A*	
47B*	
48A*	
48B*	
49A*	
49B*	
50A*	
50B*	

Пр.	Структура
51A*	
51B*	
52A*	
52B*	
53A.	
53B*	
54A*	
54B*	
55*	
56A*	
56B*	

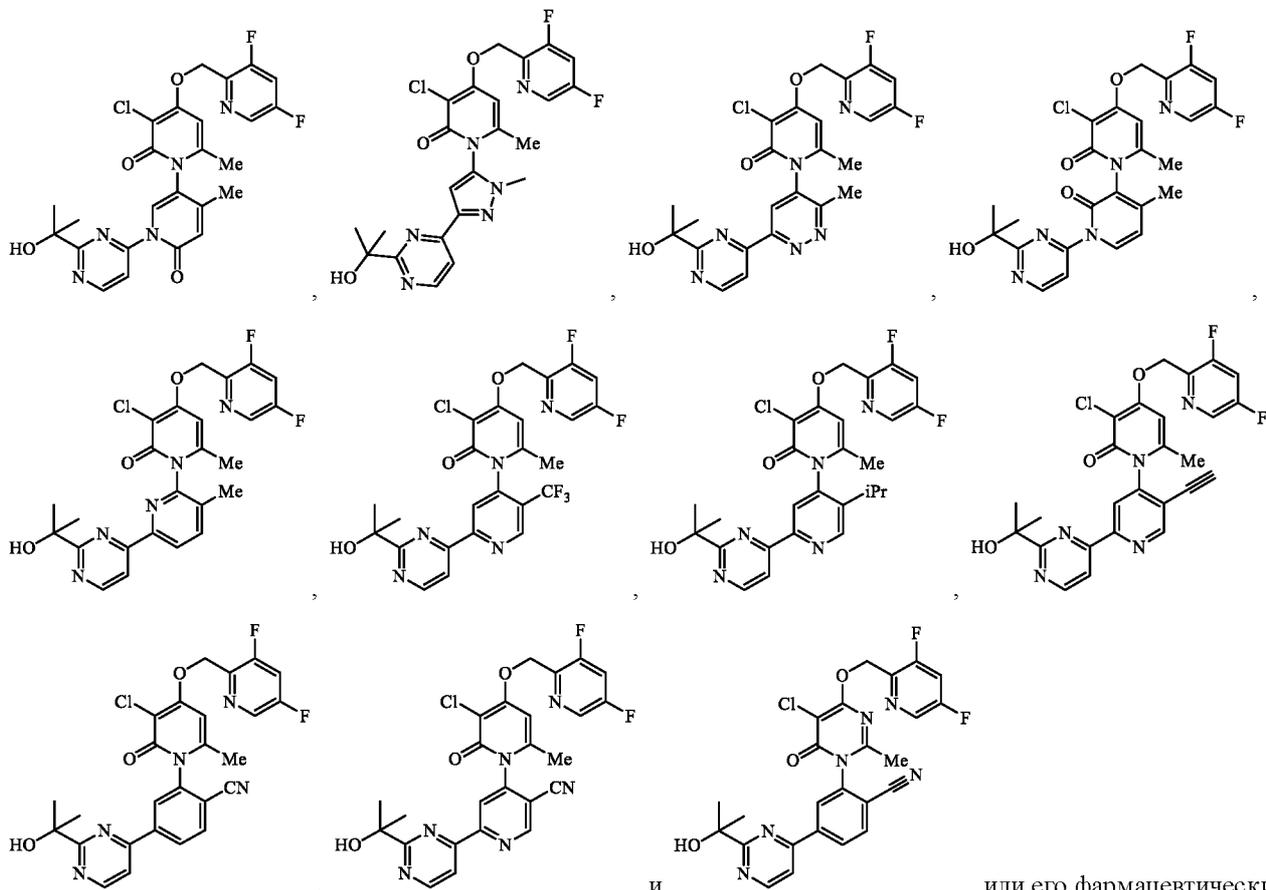
Пр.	Структура
57A*	
57B*	
58A*	
58B*	
59A*	
59B*	
60A*	
60B.	
61A*	
61B*	
62A*	

Пр.	Структура
62B*	
63A*	
63B*	
64A*	
64B*	
65A*	
65B*	
66A*	
66B*	
67A*	

Пр.	Структура
67B*	
68A*	
68B*	

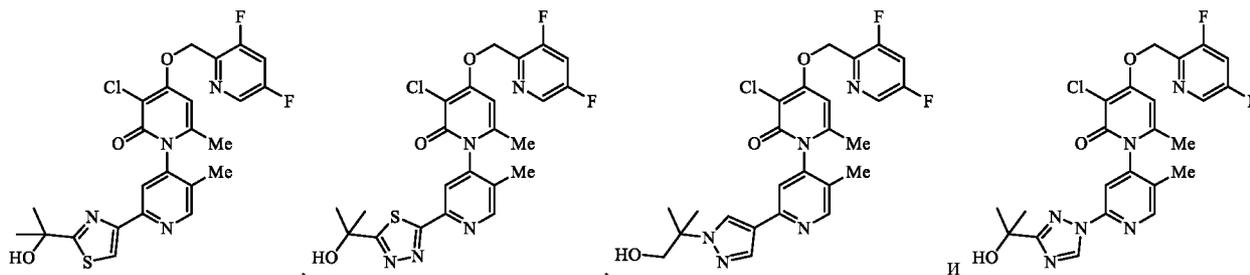
*Стереохимию присваивали произвольно.

[00179] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (I) выбрано из:



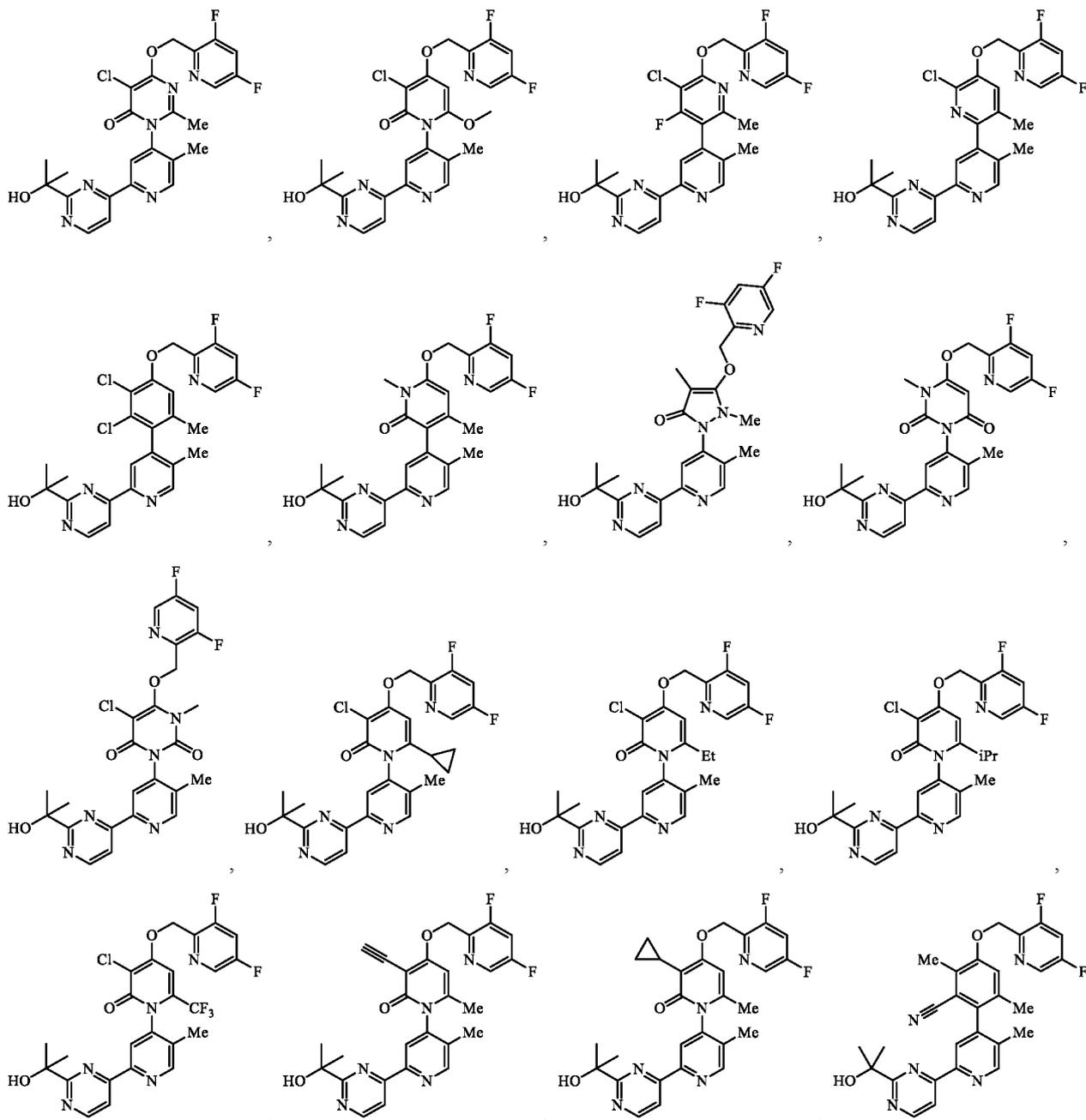
приемлемой соли, сольвата, N-оксида или стереоизомера.

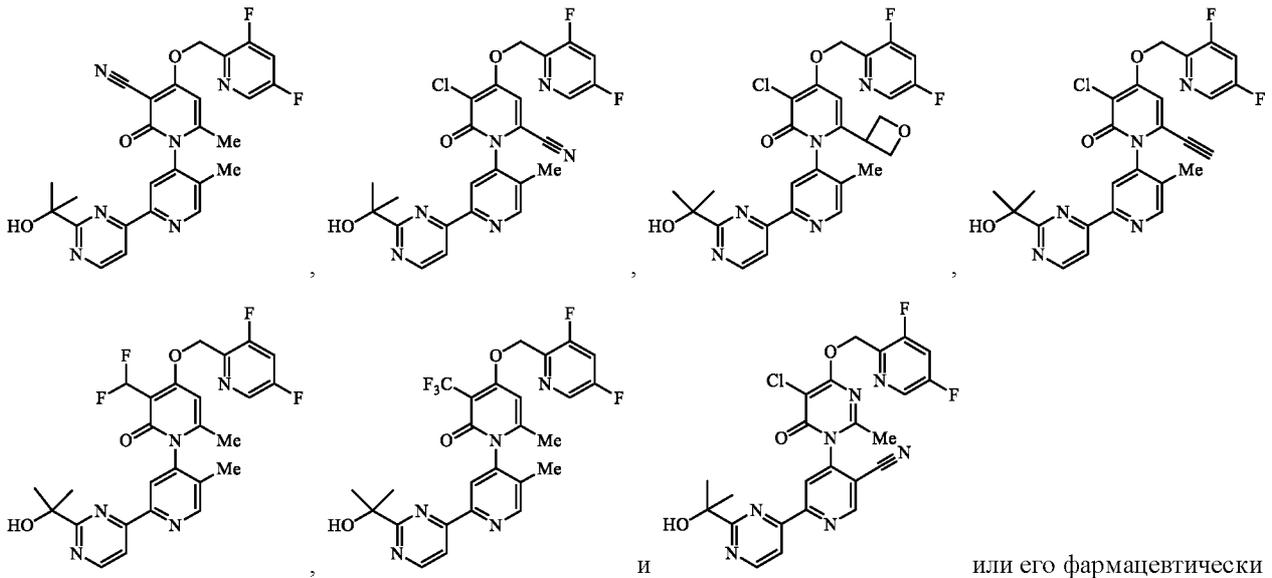
[00180] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (II) выбрано из:



или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, N-оксида или стереоизомера.

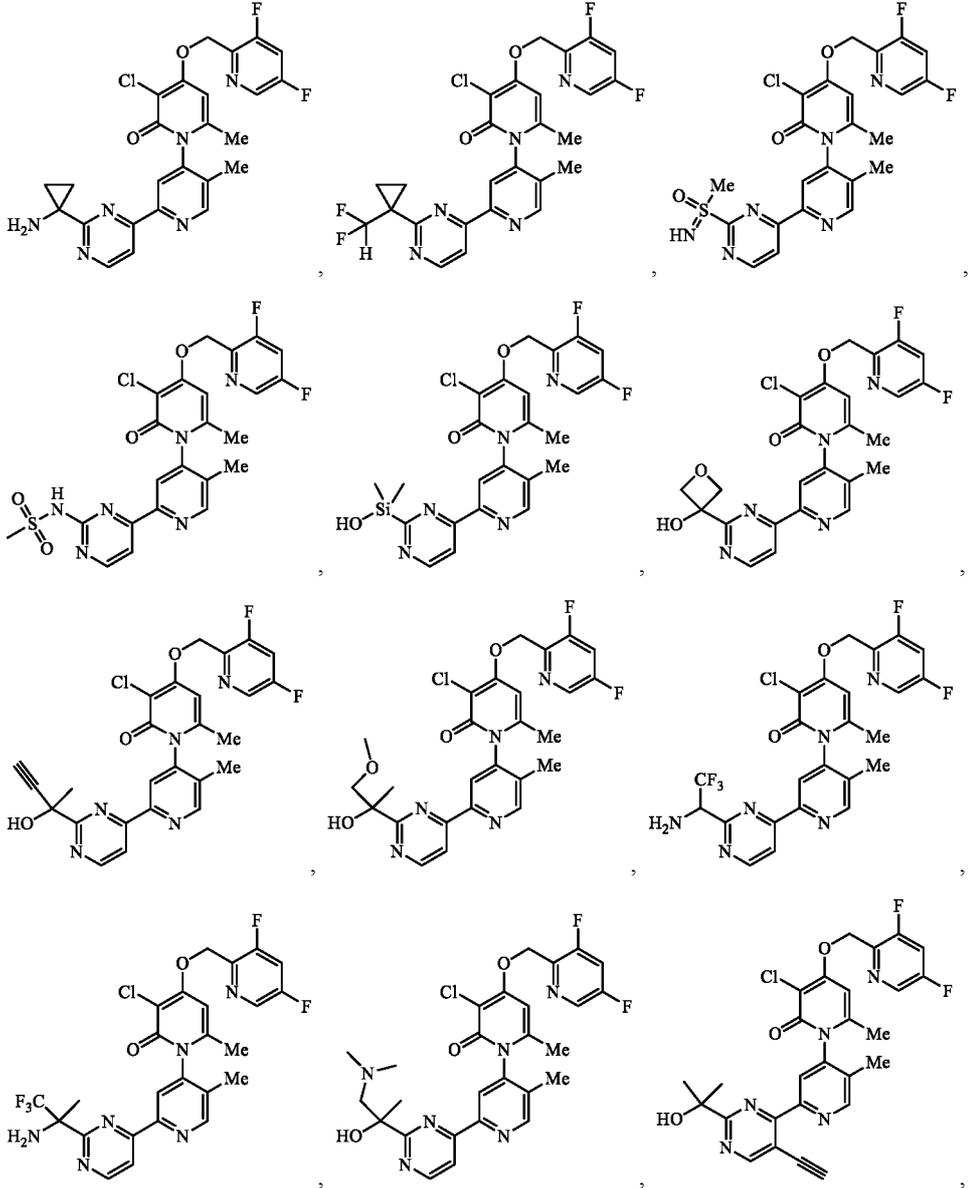
[00181] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (III) выбрано из:

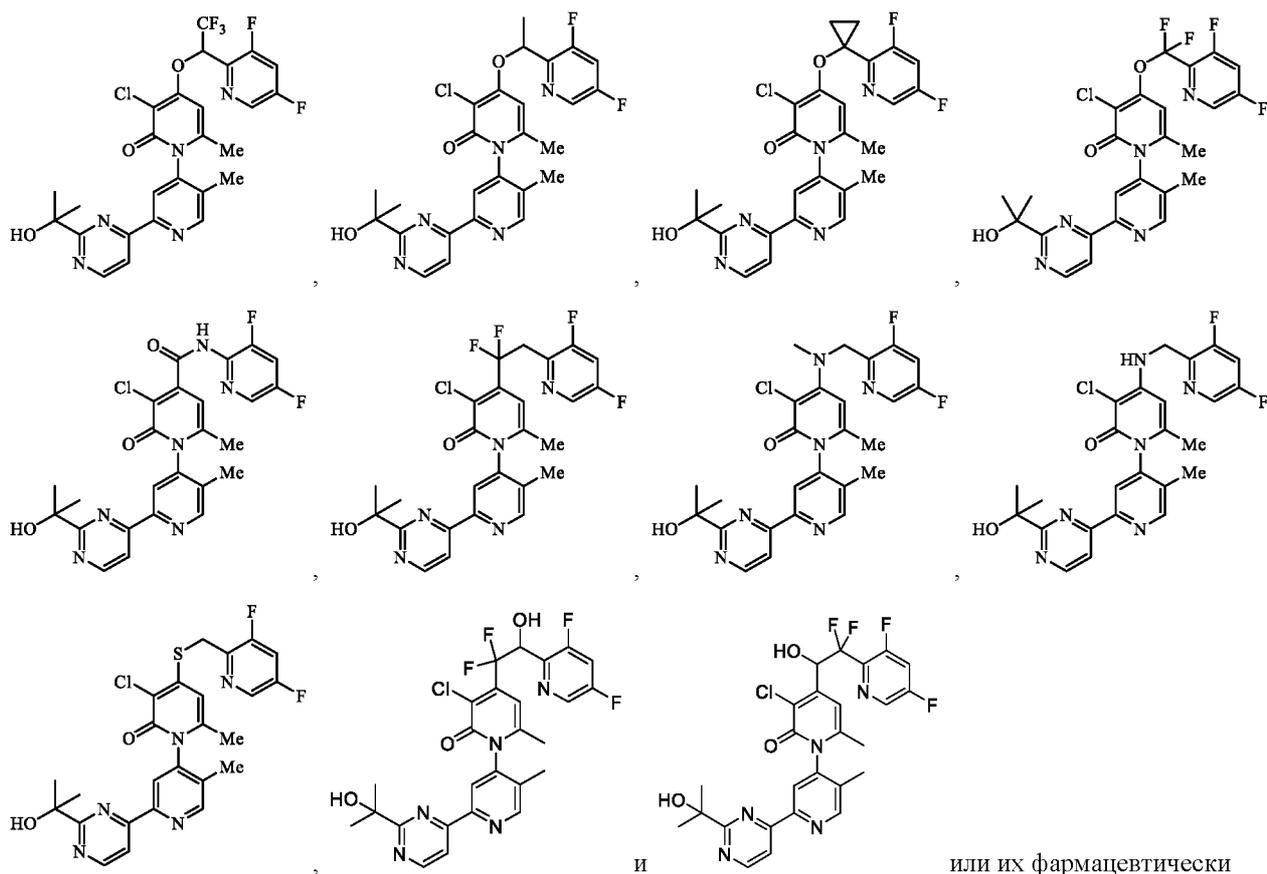




приемлемой соли, сольвата, N-оксида или стереоизомера.

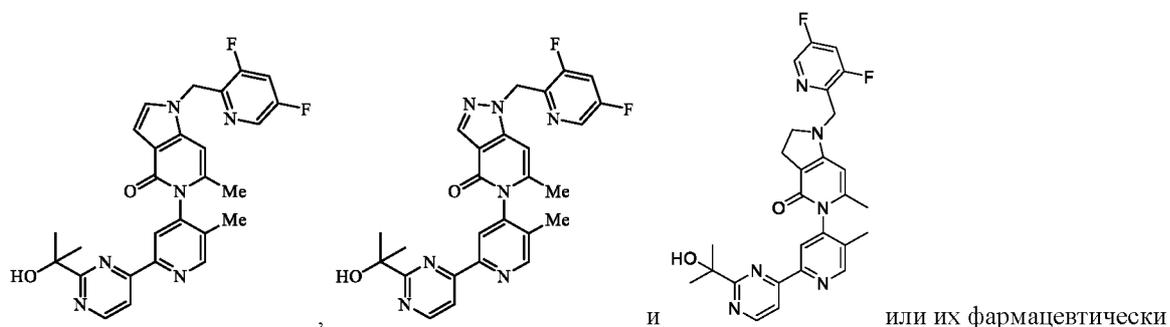
[00182] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (IV) выбрано из:





приемлемой соли, сольвата, N-оксида или стереоизомера.

[00185] В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (VII) выбрано из:



приемлемой соли, сольвата, N-оксида или стереоизомера

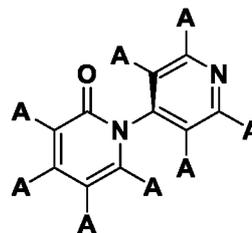
Дополнительные формы соединений, описанных в данном документе

Изомеры/стереоизомеры

[00186] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, существуют в виде геометрических изомеров. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, обладают одной или более двойными связями. Соединения, представленные в данном документе, включают в себя все цис, транс, син, анти, напротив (*entgegen*) (E) и вместе (*zusammen*) (Z) изомеры, а также соответствующие их смеси. В некоторых ситуациях соединения, описанные в данном документе, обладают одним или более хиральными центрами, а каждый центр существует в конфигурации R или конфигурации S. Соединения, описанные в настоящем документе, включают все диастереомерные, энантиомерные и эпимерные формы, а также соответствующие их смеси. В дополнительных вариантах осуществления соединений и

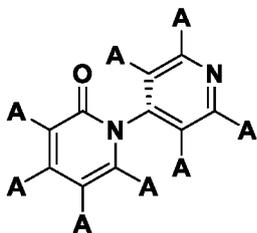
способов, предложенных в данном документе, смеси энантимеров и/или диастереоизомеров, полученные в результате одной стадии получения, комбинации или превращения, применимы для способов применения, описанных в данном документе. В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, получают в виде их отдельных стереоизомеров путем введения в реакцию рацемической смеси соединения с оптически активным разделяющим агентом для образования пары диастереоизомерных соединений, отделения диастереомеров и извлечения оптически чистых энантимеров. В некоторых вариантах осуществления предпочтительными являются диссоциирующие комплексы. В некоторых вариантах осуществления диастереомеры имеют различные физические свойства (например, точки плавления, точки кипения, растворимость, реактивность и т. д.) и разделены за счет использования этих различий. В некоторых вариантах осуществления диастереомеры разделяют хиральной хроматографией или предпочтительно с помощью методов разделения/выделения на основе различий в растворимости. В некоторых вариантах осуществления оптически чистый энантиomer затем извлекают вместе с разделяющим агентом любыми подходящими способами, которые не приводят к рацемизации.

[00187] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, содержат связи с затрудненным вращением, так что могут быть выделены два отдельных ротамера или атропоизомера. В



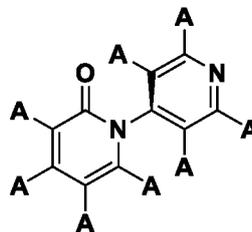
некоторых вариантах осуществления атропоизомеры представляют собой

и



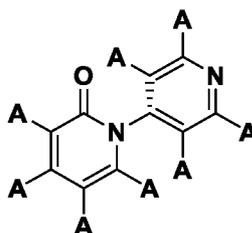
, причем каждый А соответствует соответствующей группе R, как определено в каждой

формуле (I) – (VIII). В некоторых вариантах осуществления данный атропоизомер разделяют и для каждого находят различную биологическую активность, которая может быть преимущественной. В некоторых



вариантах осуществления атропоизомер представляет собой

. В некоторых вариантах



осуществления атропоизомер представляет собой

Меченые соединения

[00188] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, существуют в их изотопно-меченных формах. В некоторых вариантах осуществления способы, раскрытые в данном документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких изотопно-меченных соединений. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в данном документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких изотопно-меченных соединений в виде фармацевтических композиций. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, включают в себя изотопно-меченные соединения, которые идентичны указанным в данном документе, но за исключением того, что один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличное от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения, описанные в данном документе, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора и хлорида, такие как ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Соединения, описанные в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или стереоизомеры, которые содержат вышеупомянутые изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Некоторые изотопно-меченные соединения, например, те, которые входят в радиоактивные изотопы, такие как ^3H и ^{14}C , пригодны для применения в анализах распределения лекарственного средства и/или субстрата в тканях. Тритированные, т. е. ^3H и карбо-14, т. е. ^{14}C , изотопы особенно предпочтительны ввиду простоты их получения и обнаружения. Кроме того, замена тяжелых изотопов, таких как дейтерий, т. е., ^2H , продуцирует определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например увеличенным периодом полужизни *in vivo* или уменьшенными требованиями к дозировке.

Фармацевтически приемлемые соли

[00189] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, существуют в виде их фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей. В некоторых вариантах осуществления способы, описанные в настоящем документе, включают способы лечения заболеваний путем введения таких фармацевтически приемлемых солей в виде фармацевтических композиций.

[00190] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в настоящем документе, обладают кислотными или основными группами и, следовательно, вступают в реакцию с любым из ряда неорганических или органических оснований и неорганических и органических кислот с образованием фармацевтически приемлемой соли. В некоторых вариантах осуществления эти соли получают *in situ* во время окончательного выделения и очистки соединений, описанных в данном документе, или их сольватов или стереоизомеров, или путем отдельного введения в реакцию очищенного соединения в его свободной форме с подходящей кислотой или основанием и выделения полученной таким образом соли.

[00191] Примеры фармацевтически приемлемых солей включают соли, полученные в результате реакции соединений, описанных в данном документе, с минеральным, органическим или неорганическим основанием, такие соли включают ацетат, акрилат, адипат, альгинат, аспаргат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бисульфит, бромид, бутират, бутин-1,4-диоат, камфорат, камфорсульфонат, капроат, каприлат, хлорбензоат, хлорид, цитрат, циклопентанпропионат, деканоат, диглюконат, дигидрофосфат, динитробензоат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептаноат, глицерофосфат, гликолат, гемисульфат,

гептаноат, гексаноат, гексин-1,6-диоат, гидроксибензоат, γ -гидроксибутират, гидрохлорид, гидробромид, гидроиодид, 2-гидроксиэтансульфонат, йодид, изобутират, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, манделат, метафосфат, метансульфонат, метоксибензоат, метилбензоат, моногидрофосфат, 1-нафталинсульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, пиросульфат, пирофосфат, пропионат, фталат, фенилацетат, фенилбутират, пропансульфонат, салицилат, сукцинат, сульфат, сульфит, сукцинат, суберат, себакат, сульфонат, тарترات, тиоцианат, тозилатундеконат и ксилолсульфонат.

[00192] Кроме того, соединения, описанные в данном документе, могут быть получены в виде фармацевтически приемлемых солей, образованных путем введения в реакцию свободного основания соединения с фармацевтически приемлемой неорганической или органической кислотой, включая, но не ограничиваясь ими, неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, метафосфорная кислота и т. п. и органические кислоты, такие как уксусная кислота, пропионовая кислота, гексановая кислота, циклопентанпропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, молочная кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, винная кислота, трифторуксусная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, 3-(4-гидроксибензоил)бензойная кислота, коричневая кислота, миндальная кислота, арилсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 1,2-этандисульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, 2-нафталинсульфоновая кислота, 4-метилбicyclo[2.2.2]окт-2-ен-1-карбоновая кислота, глюкогептоновая кислота, 4,4'-метиленбис-(3-гидрокси-2-ен-1-карбоновая кислота), 3-фенилпропионовая кислота, триметилуксусная кислота, третичная бутилуксусная кислота, лаурилсерная кислота, глюконовая кислота, глутаминовая кислота, гидроксинафтойная кислота, салициловая кислота, стеариновая кислота и муконовая кислота. В некоторых вариантах осуществления для получения солей, используемых в качестве промежуточных соединений при получении соединений, описанных в данном документе, их сольватов или стереоизомеров и их фармацевтически приемлемых солей присоединения кислот используют другие кислоты, такие как щавелевая, хотя они сами по себе не являются фармацевтически приемлемыми.

[00193] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, которые содержат группу свободной кислоты, вводят в реакцию с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат, гидрокарбонат, сульфат, фармацевтически приемлемый катион металла, с аммиаком или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным, третичным или четвертичным амином. Типичные соли включают соли щелочных или щелочноземельных металлов, такие как соли лития, натрия, калия, кальция и магния, а также соли алюминия и т. п. Иллюстративные примеры оснований включают гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид холина, карбонат натрия, $N^+(C_{1-4} \text{ алкил})_4$ и т. п.

[00194] Типичные органические амины, пригодные для образования солей присоединения оснований, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтанолламин, пиперазин и т. п. Следует понимать, что соединения, описанные в данном документе, также включают в себя кватернизацию любых основных азотсодержащих групп, которые они содержат. В некоторых вариантах осуществления в результате такой кватернизации получают растворимые или диспергируемые в воде или масле продукты.

Сольваты

[00195] В некоторых вариантах осуществления соединения, описанные в данном документе, существуют в виде сольватов. В данном изобретении предложены способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов. В данном изобретении дополнительно предложены способы лечения заболеваний путем введения таких сольватов в виде фармацевтических композиций.

[00196] Сольваты содержат стехиометрические или нестехиометрические количества растворителя, и, в некоторых вариантах осуществления, образуются с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т. п. Гидраты образуются, когда растворителем является вода, или алкоголяты образуются, когда растворителем является спирт. Сольваты соединений, описанных в данном документе, могут быть удобно получены или образованы в ходе процессов, описанных в данном документе. Кроме того, соединения, предложенные в данном документе, могут существовать в не сольватированных, а также сольватированных формах. Как правило, сольватированные формы считаются эквивалентными несольватированным формам для целей соединений и способов, предложенных в данном документе.

Таутомеры

[00197] В некоторых ситуациях соединения существуют в виде таутомеров. Соединения, описанные в данном документе, включают все возможные таутомеры в формулах, описанных в данном документе. Таутомеры представляют собой соединения, которые трансформируются путем миграции атома водорода, сопровождающегося переключением одинарной связи и смежной двойной связи. В структурах связи, где возможна таутомеризация, будет существовать химическое равновесие таутомеров. Предусмотрены все таутомерные формы соединений, описанных в данном документе. Точное соотношение таутомеров зависит от нескольких факторов, включая температуру, растворитель и pH.

Способы лечения

[00198] В данном документе описаны соединения и композиции, по существу пригодные для ингибирования киназной активности одного или более ферментов. Примеры киназ, которые ингибируются соединениями и композициями, описанными в данном документе, и к которым применимы способы, описанные в данном документе, включают в себя киназу MAP p38, MK2 или ее мутант.

[00199] Протеинкиназа 2, активируемая MAP-киназой («MK2»), представляет собой фермент, который у человека кодируется геном MAPKAPK2. Данный ген кодирует член семейства протеинкиназ Ser/Thr. Данная киназа регулируется путем прямого фосфорилирования с помощью киназы p38 MAP. В связи с киназой p38 MAP известно, что данная киназа участвует во многих клеточных процессах, включая стресс и воспалительные ответы, ядерный экспорт, регуляцию экспрессии генов и пролиферацию клеток. Было показано, что белок теплового шока HSP27 является одним из субстратов данной киназы *in vivo*. Для этого гена были обнаружены два варианта транскрипта, кодирующие две разные изоформы.

[00200] MK2 представляет собой многодоменный белок, состоящий из N-концевого богатого пролином домена, каталитического домена, аутоингибирующего домена и на C-конце сигнала ядерного экспорта (NES) и сигнала ядерной локализации (NLS). Были охарактеризованы две изоформы человеческого MK2. Одна изоформа состоит из 400 аминокислот, а другая изоформа из 370 остатков, которые, как считается, представляют собой вариант сплайсинга, в котором отсутствует C-концевой NLS. MK2 находится в ядре клетки, и при связывании и фосфорилировании p38, MK2 NES становится функциональным, и обе киназы совместно транспортируются из ядра в цитоплазму. Интересно, что транспорт комплекса MK2/p38 не требует каталитического активного MK2, поскольку мутант активного центра Asp207Ala все еще транспортируется в

цитоплазму. Считается, что фосфорилирование человеческого МК2 с помощью р38 на остатках T222, S272 и T334 активирует фермент путем индукции конформационного изменения аутоингибирующего домена, таким образом открывая активный центр для связывания с субстратом. Мутации двух остатков W332A и K326E аутоингибирующего домена в мышинном МК2 демонстрируют увеличение базальной активности, а С-концевая делеция аутоингибирующего домена делает фермент конститутивно активным, что обеспечивает дополнительные доказательства роли данного домена в ингибировании активности МК2.

[00201] Заболевания или расстройства, связанные с МК2, которые лечат соединениями, раскрытыми в данном документе, включают аутоиммунные расстройства, хронические воспалительные расстройства, острые воспалительные расстройства, аутовоспалительные расстройства, фиброзные расстройства, метаболические расстройства, неопластические расстройства и сердечно-сосудистые или цереброваскулярные расстройства.

[00202] В некоторых вариантах осуществления МК2-опосредованное заболевание или расстройство представляет собой аутоиммунное расстройство, хроническое и/или острое воспалительное расстройство и/или аутовоспалительное расстройство. Иллюстративные аутоиммунные и/или воспалительные и/или аутовоспалительные заболевания включают воспалительные заболевания кишечника (например, язвенный колит или болезнь Крона), рассеянный склероз, псориаз, артрит, ревматоидный артрит, остеоартрит, ювенильный артрит, псориазический артрит, реактивный артрит, болезнь Бехтерева, криопирин-ассоциированные периодические синдромы, синдром Макла-Уэллса, семейный холодовой аутовоспалительный синдром, неонатальное мультисистемное воспалительное заболевание, периодический синдром, связанный с рецептором TNF, острый и хронический панкреатит, атеросклероз, подагру, анкилозирующий спондилит, фиброзные заболевания (например, фиброз печени или идиопатический фиброз легких), нефропатию, саркоидоз, склеродермию, анафилаксию, диабет (например, сахарный диабет 1 типа или сахарный диабет 2 типа), диабетическую ретинопатию, болезнь Стилла, васкулит, саркоидоз, воспаление легких, острый респираторный дистресс-синдром, влажную и сухую возрастную дегенерацию желтого пятна, аутоиммунные гемолитические синдромы, аутоиммунный и воспалительный гепатит, аутоиммунную нейропатию, аутоиммунную недостаточность яичников, аутоиммунный орхит, аутоиммунную тромбоцитопению, аутоиммунные заболевания, связанные с силиконовыми имплантатами, синдром Шегрена, семейную средиземноморскую лихорадку, системную красную волчанку, васкулитные синдромы (например, височный, артериит Такаясу и гигантоклеточный артериит, болезнь Бехчета или гранулематоз Вегенера), витилиго, вторичные гематологические проявления аутоиммунных заболеваний (например, анемии), лекарственный аутоиммунитет, тиреоидит Хашимото, гипопизит, идиопатическую тромбоцитарную пурпуру, металл-индуцированный аутоиммунитет, миастению гравис, пузырчатку, аутоиммунную глухоту (например, болезнь Меньера), синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, аутоиммунные синдромы, связанные с большой массой, болезнь Гийена-Барре, болезнь Аддисона, антифосфолипидный синдром, астму, атопический дерматит, целиакию, синдром Кушинга, дерматомиозит, идиопатическую атрофию надпочечников, идиопатическую тромбоцитопению, синдром Кавасаки, синдром Ламберта-Итона, пернициозную анемию, поллиноз, узелковый полиартериит, первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, синдром Рейно, синдром Рейтера, рецидивирующий полихондрит, синдром Шмидта, тиреооксидоз, сепсис, септический шок, эндотоксический шок, экзотоксин-индуцированный токсический шок, грамотрицательный сепсис, синдром токсического шока, гломерулонефрит, перитонит, интерстициальный цистит, воспаления, вызванные гипероксией, хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), васкулит, реакцию «трансплантат против хозяина» (например, болезнь «трансплантат против хозяина»), отторжение аллотрансплантата (например,

острое отторжение аллотрансплантата или хроническое отторжение аллотрансплантата), раннее отторжение трансплантата (например, острое отторжение аллотрансплантата), реперфузионное повреждение, боль (например, острая боль, хроническая боль, нейропатическая боль или фибромиалгия), хронические инфекции, менингит, энцефалит, миокардит, гингивит, послеоперационную травму, повреждение тканей, черепно-мозговую травму, энтероколит, синусит, увеит, воспаление глаз, неврит зрительного нерва, язву желудка, эзофагит, перитонит, пародонтит, дерматомиозит, гастрит, миозит, полимиалгию, пневмонию и бронхит.

[00203] В некоторых вариантах осуществления опосредованное МК2 заболевание или расстройство представляет собой фиброзное расстройство. Иллюстративные фиброзные расстройства включают системный склероз/склеродермию, волчанку, болезнь соединительной ткани, заживление раны, хирургическое рубцевание, повреждение спинного мозга, рубцевание ЦНС, острое повреждение легких, фиброз легких (например, идиопатический фиброз легких или муковисцидоз), хроническую обструктивную болезнь легких, респираторный дистресс-синдром взрослых, острое повреждение легких, лекарственное повреждение легких, гломерулонефрит, хроническое заболевание почек (например, диабетическую нефропатию), нефропатию, вызванную гипертензией, алиментарный или желудочно-кишечный фиброз, фиброз почек, фиброз печени или желчных путей, фиброз печени (например, неалкогольный стеатогепатит, гепатит С или гепатоцеллюлярная карцинома), цирроз (например, первичный билиарный цирроз или цирроз печени из-за жировой дистрофии печени (например, алкогольный и неалкогольный стеатоз)), радиационно-индуцированный фиброз (например, головы и шеи, желудочно-кишечного тракта или легких), первичный склерозирующий холангит, рестеноз, сердечный фиброз (например, эндомикардиальный фиброз или фиброз предсердий), рубцевание глаз, фибросклероз, фиброзный рак, миома, фиброму, фиброаденомы, фибросаркомы, артериопатию трансплантата, келоид, медиастинальный фиброз, миелофиброз, забрюшинный фиброз, прогрессирующий массивный фиброз и нефрогенный системный фиброз.

[00204] В некоторых вариантах осуществления опосредованное МК2 заболевание или расстройство представляет собой метаболическое расстройство. Примеры метаболических расстройств включают ожирение, устойчивость к стероидам, непереносимость глюкозы и метаболический синдром.

[00205] В некоторых вариантах осуществления опосредованное МК2 заболевание или расстройство представляет собой неопластическое заболевание или расстройство. Примеры неопластических заболеваний или расстройств включают раковые заболевания. В некоторых вариантах осуществления типичные неопластические заболевания или расстройства включают расстройства ангиогенеза, множественную миелому, лейкозы (например, острый лимфоцитарный лейкоз, острый и хронический миелогенный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз или промиелоцитарный лейкоз), лимфомы (например, В-клеточная лимфома, Т-клеточная лимфома, мантийноклеточная лимфома, волосатоклеточная лимфома, лимфома Беркитта, тучноклеточные опухоли, болезнь Ходжкина или неходжкинская болезнь), миелодиспластический синдром, фибросаркому, рабдомиосаркому; астроцитому, нейробластому, глиому и шванномы; меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, пигментную ксенодермию, кератоктантому, фолликулярный рак щитовидной железы, саркому Капоши, меланому, тератому, рабдомиосаркому, метастатические и костные заболевания, а также рак костей, рта/глотки, пищевода, гортани, желудка, кишечника, толстой кишки, прямой кишки, легкого (например, немелкоклеточный рак легкого или мелкоклеточный рак легкого), печени, поджелудочной железы, нерва, головного мозга (например, глиома или мультиформная глиобластома), головы и шеи, горла, яичников, матки, простаты, яичка, мочевого пузыря, почки, молочной железы, желчного пузыря, шейки матки, щитовидной железы, простаты и кожи.

[00206] В некоторых вариантах осуществления изобретения МК2-опосредованное расстройство представляет собой сердечно-сосудистое или цереброваскулярное расстройство. Типичные сердечно-сосудистые расстройства включают атеросклероз, рестеноз атеросклерической коронарной артерии, острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, сердечный аллотрансплантат и инсульт. Примеры цереброваскулярных заболеваний включают расстройства центральной нервной системы с воспалительным или апоптогическим компонентом, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, амиотрофический боковой склероз, повреждение спинного мозга, ишемию нейронов и периферическую нейропатию.

Дозирование

[00207] В определенных вариантах осуществления композиции, содержащие соединение (я), описанное в данном документе, вводят для профилактического и/или терапевтического лечения. В определенных терапевтических применениях композиции вводят пациенту, уже страдающему заболеванием или состоянием, в количестве, достаточном для излечения или по меньшей мере частичной остановки по меньшей мере одного из симптомов заболевания или состояния. Количества, эффективные для этого применения, зависят от тяжести и течения заболевания или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья, массы тела пациента и ответа на лекарственные средства и решения лечащего врача. Терапевтически эффективные количества необязательно определяют способами, включая, но не ограничиваясь ими, повышение дозы и/или дозу в диапазоне клинических испытаний.

[00208] В профилактических целях композиции, содержащие соединения, описанные в данном документе, вводят пациенту, подверженному риску развития конкретного заболевания, расстройства или состояния или иным образом подверженному риску его развития. Такое количество определяется как «профилактически эффективное количество или доза». В этом применении точные количества также зависят от состояния здоровья, веса и т. п. пациента. При использовании у пациентов эффективные количества для этого применения будут зависеть от тяжести и течения заболевания, расстройства или состояния, предыдущей терапии, состояния здоровья пациента и ответа на лекарственные средства, а также решения лечащего врача. В одном аспекте профилактическое лечение включает введение млекопитающему, которое ранее испытывало по меньшей мере один симптом или фактор риска заболевания, подлежащего лечению, и в настоящее время находится в ремиссии, фармацевтической композиции, содержащей соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, чтобы предотвратить возврат симптомов заболевания или состояния.

[00209] В определенных вариантах осуществления, в которых состояние пациента не улучшается, по усмотрению врача соединения вводятся постоянно, т. е. в течение продолжительного периода времени, в том числе в течение периода жизни пациента, для облегчения или иного контроля или ограничения симптомов заболевания или состояния пациента.

[00210] В определенных вариантах осуществления, в которых состояние пациента улучшается, доза вводимого лекарственного средства временно уменьшается или введение временно приостанавливается в течение определенного периода времени (*т. е.*, «лекарственные каникулы»). В конкретных вариантах осуществления продолжительность лекарственных каникул составляет от 2 дней до 1 года, включая только в качестве примера 2 дня, 3 дня, 4 дня, 5 дней, 6 дней, 7 дней, 10 дней, 12 дней, 15 дней, 20 дней, 28 дней или более 28 дней. Уменьшение дозы во время лекарственных каникул в качестве примера составляет только 10–

100%, включая, например, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% и 100%.

[00211] После улучшения состояния пациента при необходимости вводят поддерживающую дозу.

Впоследствии в конкретных вариантах осуществления дозировка или частота введения или и то, и другое снижают в зависимости от симптомов до уровня, при котором сохраняется улучшение при заболевании, расстройстве или состоянии. Однако в определенных вариантах осуществления пациент требует периодического или ежедневного лечения на долгосрочной основе при любом рецидиве симптомов.

[00212] Количество данного агента, которое соответствует такому количеству, варьируется в зависимости от таких факторов, как конкретное соединение, состояние заболевания и его тяжесть, *например*, масса, пол) субъекта или хозяина, нуждающегося в лечении, но тем не менее определяется в зависимости от конкретных обстоятельств дела, включая, *например*, конкретный вводимый агент, способ введения, состояние, подлежащее лечению, и субъекта или хозяина, которых лечат.

[00213] Однако, как правило, дозы, применяемые для взрослого человека, обычно находятся в диапазоне 0,01–5000 мг в день. В одном аспекте дозы, применяемые для взрослого человека, составляют от около 1 мг до около 1000 мг в день. В одном варианте осуществления желаемая доза удобно представлена в однократной дозе или в разделенных дозах, вводимых одновременно или с соответствующими интервалами, например, в виде двух, трех, четырех или более разделенных доз в день.

[00214] В одном варианте осуществления суточные дозы, подходящие для соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли составляют от около 0,01 до около 50 мг/кг на массу тела. В некоторых вариантах осуществления суточная доза или количество активного вещества в лекарственной форме ниже или выше диапазонов, указанных в данном документе, на основе ряда переменных в отношении отдельного режима лечения. В различных вариантах осуществления суточные и единичные дозировки изменяются в зависимости от ряда переменных, включая, но не ограничиваясь ими, активность применяемого соединения, заболевание или состояние, подлежащее лечению, способ введения, требования субъекта, тяжесть заболевания или состояния, подлежащего лечению, и решение лечащего врача.

[00215] Токсичность и терапевтическая эффективность таких терапевтических схем определяются стандартными фармацевтическими процедурами в клеточных культурах или на экспериментальных животных, включая, но не ограничиваясь ими, определение LD₁₀ и ED₉₀. Соотношение дозы между токсическими и терапевтическими эффектами представляет собой терапевтический индекс и выражается в виде соотношения между LD₅₀ и ED₅₀. В определенных вариантах осуществления данные, полученные в результате анализов клеточных культур и исследований на животных, используются для составления терапевтически эффективного дневного диапазона доз и/или терапевтически эффективной единицы дозы для применения у млекопитающих, включая людей. В некоторых вариантах осуществления суточная доза соединений, описанных в данном документе, находится в диапазоне циркулирующих концентраций, которые включают ED₅₀ с минимальной токсичностью. В определенных вариантах осуществления ежедневный диапазон доз и/или количество единичной дозы варьируются в пределах этого диапазона в зависимости от применяемой лекарственной формы и применяемого пути введения.

[00216] В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, в которых эффективное количество соединения, описанного в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли представляет собой: (a) системное введение млекопитающему и/или (b) введение перорально млекопитающему; и/или (c) внутривенное введение млекопитающему; и/или (d) введение млекопитающему

путем инъекции; и/или (e) введение местно млекопитающему; и/или (f) введение млекопитающему несистемно или локально.

[00217] В любом из вышеупомянутых аспектов представлены дополнительные варианты осуществления, включающие однократные введения эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят один раз в день; или (ii) соединение вводят млекопитающему несколько раз в течение одного дня.

[00218] В любом из вышеупомянутых аспектов представляют собой дополнительные варианты осуществления, включающие несколько введений эффективного количества соединения, включая дополнительные варианты осуществления, в которых (i) соединение вводят непрерывно или периодически, как в одной дозировке; (ii) время между несколькими введениями составляет 6 часов; (iii) соединение вводят млекопитающему каждые 8 часов; (iv) соединение вводят субъекту каждые 12 часов; (v) соединение вводят субъекту каждые 24 часа. В дополнительных или альтернативных вариантах осуществления способ включает в себя лекарственные каникулы, причем введение соединения временно приостанавливают или временно уменьшают дозу вводимого соединения; в конце лекарственных каникул дозирование соединения возобновляют. В одном варианте осуществления продолжительность лекарственных каникул варьируется от 2 дней до 1 года.

Пути введения

[00219] Подходящие пути введения включают, но не ограничиваясь ими, пероральное, внутривенное, ректальное, аэрозольное, парентеральное, офтальмологическое, легочное, трансмукозальное, трансдермальное, вагинальное, ушное, назальное и местное введение. Кроме того, в качестве примера, парентеральная доставка включает внутримышечную, подкожную, внутривенную, интрамедуллярную инъекцию, а также интратекальную, прямую интравентрикулярную, внутрибрюшинную, внутрилимфатическую и интраназальную инъекцию.

[00220] В определенных вариантах осуществления соединения, как описано в данном документе, вводят местным, а не системным способом, например, посредством инъекции соединения непосредственно в орган, часто в составе депо-препарата или состава с замедленным высвобождением. В конкретных вариантах осуществления составы длительного действия вводят путем имплантации (например, подкожно или внутримышечно) или путем внутримышечной инъекции. Кроме того, в других вариантах осуществления лекарственное средство доставляют в системе таргетной доставки лекарств, например, в липосоме, покрытой специфическим антителом. В таких вариантах осуществления липосомы нацелены на орган и избирательно им поглощаются. В других вариантах осуществления соединения, как описано в данном документе, представлено в форме состава с быстрым высвобождением в форме состава с пролонгированным высвобождением или в форме состава с промежуточным высвобождением. В других вариантах осуществления соединения, описанное в данном документе, вводят местно.

Фармацевтические композиции/составы

[00221] Соединения, описанные в данном документе, вводят субъекту, нуждающемуся в этом, либо отдельно, либо в комбинации с фармацевтически приемлемыми носителями, эксципиентами или разбавителями в фармацевтической композиции в соответствии со стандартной фармацевтической практикой. В одном варианте осуществления соединения по данному изобретению можно вводить животным. Соединения

можно вводить перорально или парентерально, включая внутривенное, внутримышечное, внутривнутрибрюшинное, подкожное, ректальное и местное введение.

[00222] В другом аспекте в данном документе предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, N-оксид или стереоизомер и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Фармацевтические композиции готовят традиционным способом с использованием одного или более фармацевтически приемлемых эксципиентов, которые облегчают обработку активных соединений в препараты, которые можно применять фармацевтически. Подходящий состав зависит от выбранного пути введения. Краткое описание фармацевтических композиций, описанных в данном документе, можно найти, например, в Remington: The Science and Practice of Pharmacy, девятнадцатое издание (Истон, Пенсильвания: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Истон, Пенсильвания 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, 1980; и Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, седьмое издание (Lippincott Williams & Wilkins 1999), включенных в данный документ посредством ссылки для такого раскрытия.

[00223] В некоторых вариантах осуществления фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество выбирают из носителей, связующих веществ, наполнителей, суспендирующих агентов, ароматизаторов, подсластителей, агентов для улучшения распадаемости, диспергирующих агентов, поверхностно-активных веществ, смазывающих веществ, красителей, разбавителей, солубилизаторов, увлажнителей, пластификаторов, стабилизаторов, усилителей проникновения, смачивающих агентов, противоспецификающих агентов, антиоксидантов, консервантов и любых их комбинаций.

[00224] Фармацевтические композиции, описанные в данном документе, вводят субъекту соответствующим способом введения, включая, но не ограничиваясь ими, пероральное, парентеральное (например, внутривенное, подкожное, внутримышечное), интраназальное, буккальное, местное, ректальное или трансдермальное введение. Фармацевтические составы, описанные в данном документе, включают, но не ограничиваются ими, водные дисперсии, жидкости, гели, сиропы, эликсиры, суспензии, суспензии, самоэмульгирующие дисперсии, твердые растворы, липосомальные дисперсии, аэрозоли, твердые пероральные лекарственные формы, порошки, составы с немедленным высвобождением, композиции с контролируемым высвобождением, композиции с быстрым расплавом, таблетки, капсулы, пиллолы, порошки, драже, шипучие составы, лиофилизированные составы, составы с замедленным высвобождением, составы с пролонгированным высвобождением, составы с пульсирующим высвобождением, составы из множества частиц и смешанные составы с немедленным и контролируемым высвобождением.

[00225] Фармацевтические композиции, содержащие соединения, описанные в данном документе, или их фармацевтически приемлемую соль, сольват, N-оксид или стереоизомер изготавливают обычным способом, например, посредством обычных процессов смешивания, растворения, гранулирования, получения драже, растирания в порошок, эмульгирования, герметизации, захвата или сжатия.

[00226] Фармацевтические композиции для перорального применения получают путем смешивания одного или более твердого эксципиента с одним или более соединениями, описанными в данном документе, необязательно измельчения полученной смеси и обработки смеси гранул после добавления подходящих вспомогательных компонентов, при необходимости, для получения таблеток или сердцевин драже. Подходящие эксципиенты включают, например, наполнители, такие как сахара, включая лактозу, сахарозу, маннит или сорбит; препараты целлюлозы, такие как, например, кукурузный крахмал, пшеничный крахмал,

рисовый крахмал, картофельный крахмал, желатин, камедь трагакант, метилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза натрия; или другие, такие как поливинилпирролидон (ПВП или повидон) или фосфат кальция. При необходимости добавляют средства для улучшения распадаемости, такие как поперечно-сшитая кроскармеллоза натрия, поливинилпирролидон, агар или альгиновая кислота или ее соль, такая как альгинат натрия. В некоторых вариантах осуществления в покрытия таблеток или драже добавляют красители или пигменты для идентификации или характеристики различных комбинаций доз активных соединений.

[00227] Фармацевтические композиции, которые вводят перорально, включают твердые капсулы, изготовленные из желатина, а также мягкие герметичные капсулы, изготовленные из желатина, и пластификатор, такой как глицерин или сорбит. Твердые капсулы содержат активные ингредиенты в смеси с наполнителем, таким как лактоза, связующие вещества, такие как крахмалы, и/или смазывающие вещества, такие как тальк или стеарат магния, и, необязательно, стабилизаторы. В мягких капсулах активные соединения растворяют или суспендируют в подходящих жидкостях, таких как жирные масла, жидкий парафин или жидкие полиэтиленгликоли. В некоторых вариантах осуществления добавляют стабилизаторы.

[00228] Фармацевтические композиции для исходного применения составлены в виде инфузий или инъекций. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция, пригодная для инъекции или инфузии, включает стерильные водные растворы или дисперсии или стерильные порошки, содержащие соединение, описанное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, N-оксид или стереоизомер. В некоторых вариантах осуществления фармацевтическая композиция содержит фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах осуществления жидкий носитель представляет собой растворитель или жидкую дисперсионную среду, содержащую, например, воду, физиологический раствор, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и т. п.), растительные масла, нетоксичные сложные эфиры глицерина и любые их комбинации. В некоторых вариантах осуществления фармацевтические композиции дополнительно содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Комбинации

[00229] В данном документе описаны способы лечения аутоиммунного расстройства, хронического воспалительного расстройства, острого воспалительного расстройства, аутовоспалительного расстройства, фиброзного расстройства, метаболического расстройства, неопластического расстройства или сердечно-сосудистого или цереброваскулярного расстройства с применением соединения, раскрытого в данном документе, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, N-оксида или стереоизомеров в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом.

[00230] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из противовоспалительных лекарственных средств, противоатеросклерических лекарственных средств, иммуносупрессивных лекарственных средств, иммуномодулирующих лекарственных средств, цитостатических лекарственных средств, антипролиферативных агентов, ингибиторов ангиогенеза, ингибиторов киназы, блокаторов цитокинов и ингибиторов молекул клеточной адгезии.

[00231] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из НПВП, иммуносупрессорных лекарственных средств, иммуномодулирующих лекарственных средств, цитостатических лекарственных средств, антипролиферативных агентов, ингибиторов ангиогенеза,

биологических агентов, стероидов, аналогов витамина D3, ретиноидов, других ингибиторов киназы, блокаторов цитокинов, кортикостероидов и ингибиторов молекул клеточной адгезии. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из торцетрапиба, аспирина, ниацина, ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (например, аторвастатина, флувастатина, ловастатина, правастатина, розувастатина и симвастатина), колесевелама, холестирамина, колестилола, гемфиброзила, пробукола и клофибрата.

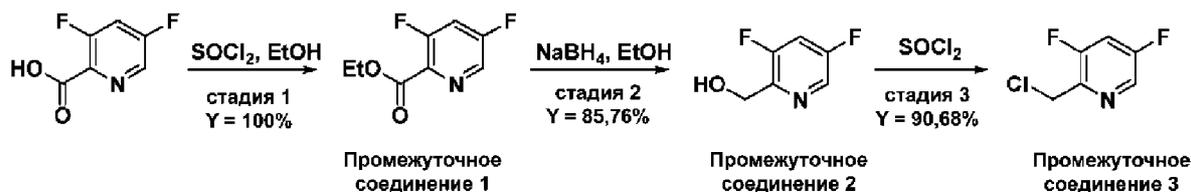
[00232] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из кортикостероидов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВП) (например, ибупрофена, напроксена, ацетаминофена, аспирина, фенопрофена (Nalfon), флурбипрофена (Ansaid), кетопрофена, оксапрозина (Daypro), диклофенака натрия (Voltaren), диклофенака калия (Cataflam), этодолака (Lodine), индометацина (Indocin), кеторолака (Toradol), сулиндака (Clinoril), толметина (Tolectin), меклофенамата (Meclofen), мефенаминовой кислоты (Ponstel), набуметона (Relafen), пироксикама (Feldene), ингибиторов ЦОГ-2 (например, целекоксиб (Celebrex))), иммунодепрессантов (например, метотрексат (Rheumatrex), лефлуномид (Arava), азатиоприн (Imuran), циклоспорин ((Neoral, Sandimmune), такролимус и циклофосфамид (Cytoxan), блокаторы CD20 (Rituximab), блокаторы фактора некроза опухоли (TNF) (например, этанерцепт (Enbrel), инфликсимаб (Remicade) и адалимумаб (Humira)), абатацепта (CTLA4-Ig) и антагонистов рецептора интерлейкина-1 (например, Анакинра (Kineret)), ингибиторов интерлейкина 6 (например, Actemra), ингибиторов интерлейкина 17 (например, AIN457), ингибиторов янус-киназы (например, тасоцитиниб), ингибиторов syk (например, R788), а также хлорохина и его производных.

[00233] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ингибитора киназы EGFR, ингибитора MEK, ингибитора VEGFR, антитела против VEGFR2, антитела KDR, ингибитора AKT, ингибитора PDK-1, ингибитора PI3K, ингибитора тирозинкиназы c-kit/Kdr, ингибитора тирозинкиназы Bcr-Abl, ингибитора VEGFR2, ингибитора PDGFR-бета, ингибитора KIT, ингибитора тирозинкиназы Flt3, ингибитора семейства рецепторов PDGF, ингибитора тирозинкиназы Flt3, ингибитора семейства тирозинкиназных рецепторов RET, антагониста рецептора VEGF-3, ингибитора семейства протеинкиназ Raf, ингибитора ангиогенеза, ингибитора Erb2, ингибитора mTOR, антитела IGF-1R, ингибитора NFkB, ингибитора протеосом, химиотерапевтического агента и агента, снижающего уровень глюкозы.

[00234] В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент вводят одновременно с раскрытым в данном документе соединением. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент и соединение, раскрытое в данном документе, вводят последовательно. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент вводят реже, чем соединение, раскрытое в данном документе. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент вводят чаще, чем соединение, раскрытое в данном документе. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент вводят до введения соединения, раскрытого в данном документе. В некоторых вариантах осуществления дополнительный терапевтический агент вводят после введения соединения, раскрытого в данном документе.

Пример

Промежуточные соединения 1, 2, 3



Стадия 1: Получение этил-3,5-дифторпиридинага:

[00235] Раствор 3,5-дифторпиридин-2-карбоновой кислоты (50,00 г, 314,28 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (200 мл) охлаждали на ледяной бане с последующим добавлением SOCl_2 (50 мл, 689,25 ммоль, 2,20 экв.) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли нагреваться до КТ. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-3,5-дифторпиридинага (59 г, 100%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 188,1$.

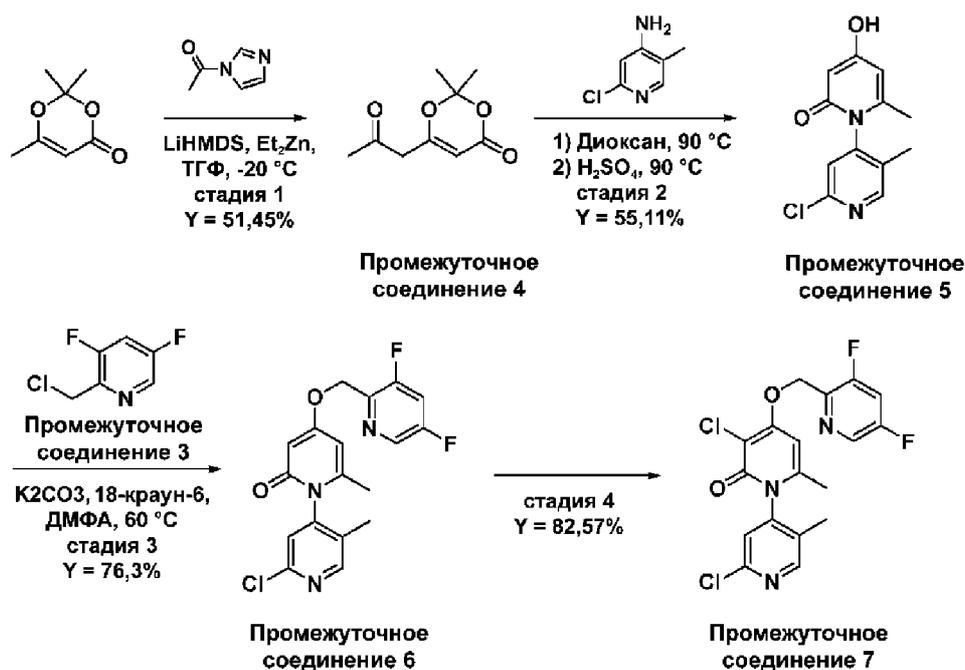
Стадия 2: Получение (3,5-дифторпиридин-2-ил)метанола:

[00236] К перемешиваемому раствору этил-3,5-дифторпиридин-2-карбоксилата (40,00 г, 213,74 ммоль, 1,00 экв.) в этаноле (300 мл) добавляли NaBH_4 (20,22 г, 534,34 ммоль, 2,50 экв.) порциями при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) при 0 °С. EtOH удаляли при пониженном давлении. Водный слой подщелачивали до pH 10 насыщенным Na_2CO_3 (водн., 300 мл) с последующим экстрагированием EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали под вакуумом с получением (3,5-дифторпиридин-2-ил)метанола (26,6 г, 85,76%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 146,1$.

Стадия 3: Получение 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридина:

[00237] К перемешиваемому раствору (3,5-дифторпиридин-2-ил)метанола (34,00 г, 234,31 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (500 мл) добавляли ДМФА (160 мг), а затем охлаждали с помощью бани с ледяной водой. К указанной выше смеси добавляли SOCl_2 (40 мл, 551,40 ммоль, 2,35 экв.) по каплям в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридина (34,75 г, 90,68%) в виде коричнево-желтого полутвердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 164,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,35 (д, 1H), 7,28 (тд, 1H), 4,73 (д, 2H).

Промежуточное соединение 4-7



Стадия 1: Получение 2,2-диметил-6-(2-оксопропил)-1,3-диоксин-4-она:

[00238] Раствор LiHMDS (3,16 L, 3,16 моль, 1,50 экв., 1M в ТГФ) в ТГФ (1000 мл) обрабатывали 2,2,6-триметил-1,3-диоксин-4-оном (300 г, 2,11 моль, 1,00 экв.) в течение 1 ч при -20 °С в атмосфере азота с последующим добавлением ZnEt₂ (3,16 L, 3,16 моль, 1,50 экв., 1M в гексане) по каплям в течение 2 ч при -20 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при -20 °С в атмосфере азота. К указанной выше смеси добавляли ацетилимидазол (348,58 г, 3,16 моль, 1,50 экв.) при -10 °С. Полученную смесь перемешивали еще в течение ночи при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили добавлением 1 л воды/ТГФ (1:1) при -10 °С. Смесь подкисляли до pH 1-2 с помощью 2M HCl (водн.). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 л). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3 x 5 л), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2,2-диметил-6-(2-оксопропил)-1,3-диоксин-4-она (200 г, 51,45%) в виде коричнево-желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 185,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 5,35(с, 1H), 3,35(с, 2H), 2,25(с, 3H), 1,72(д, 6H).

Стадия 2: Получение 2'-хлор-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00239] Раствор 2,2-диметил-6-(2-оксопропил)-1,3-диоксин-4-она (200,00 г, 1,08 моль, 1,00 экв.) и 2-хлор-5-метилпиридин-4-амина (154,83 г, 1,08 моль, 1,00 экв.) в диоксане (2000 мл) перемешивали в течение 3,5 ч при 90 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. К указанной выше смеси добавляли H₂SO₄ (60 мл, 1,12 моль, 1,05 экв.) по каплям. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при 90 °С. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученной смеси добавляли H₂O (1000 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали Et₂O (3 x 50 мл). Это дало 2'-хлор-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (150 г, 55,11%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 251,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,82(с, 1H), 8,48(с, 1H), 7,57(с, 1H), 5,98(д, 1H), 5,58(д, 1H), 1,97(с, 3H), 1,84(с, 3H).

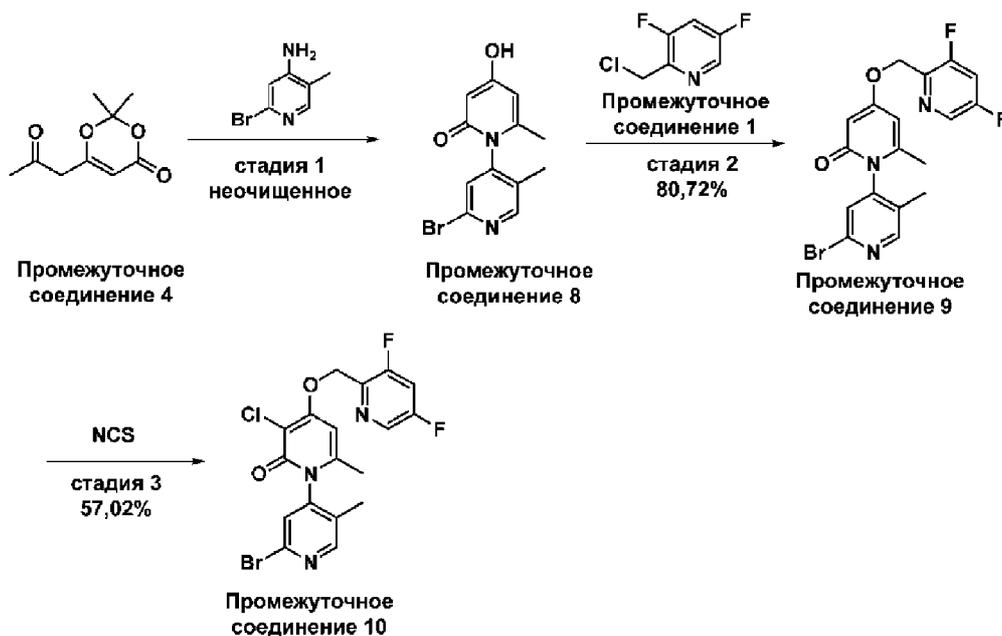
Стадия 3: Получение 2'-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00240] К перемешиваемой смеси 2'-хлор-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (20,00 г, 79,78 ммоль, 1,00 экв.), 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридина (15,66 г, 95,74 ммоль, 1,20 экв.), K_2CO_3 (33,08 г, 239,35 ммоль, 3,00 экв.) и 18-краун-6 (2,11 г, 7,98 ммоль, 0,10 экв.) в ДМФА (50 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Остаток растворяли в ЕА (1500 мл). Органический слой промывали водой (3 x 400 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2'-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (23 г, 76,3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 378,0$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,59 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,13–8,01 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 6,13 (д, 1H), 6,03 (д, 1H), 5,25 (с, 2H), 1,99 (с, 3H), 1,85 (с, 3H).

Стадия 4: Получение 2',3-дихлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00241] К перемешиваемому раствору 2'-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,00 г, 2,65 ммоль, 1,00 экв.) и NCS (0,37 г, 2,78 ммоль, 1,05 экв.) в ACN (25 мл) добавляли 2,2-дихлоруксусную кислоту (0,17 г, 1,32 ммоль, 0,50 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь разводили этилацетатом (300 мл). Полученную смесь промывали 2 x 100 мл воды и соевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 2',3-дихлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (901 мг, 82,57%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 411,9$.

Промежуточное соединение 8-10



Стадия 1: Получение 2'-бром-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00242] Смесь 2,2-диметил-6-(2-оксопропил)-1,3-диоксин-4-она (22,16 г, 120,296 ммоль, 1,5 экв.) и 2-бром-5-метилпиридин-4-амина (15 г, 80,197 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (200 мл) перемешивали в течение 2 ч при 90 °С, к указанной выше смеси добавляли H₂SO₄ (7,87 г, 80,197 ммоль, 1 экв.) по каплям при комнатной температуре в воздушной атмосфере. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при 90 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученной смеси добавляли H₂O (40 мл), а суспензию перемешивали в течение 10 мин. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали Et₂O (3 x 10 мл), затем сушили под вакуумом с получением 2'-бром-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (22,7 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. Неочищенную полученную смесь использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 294,9.

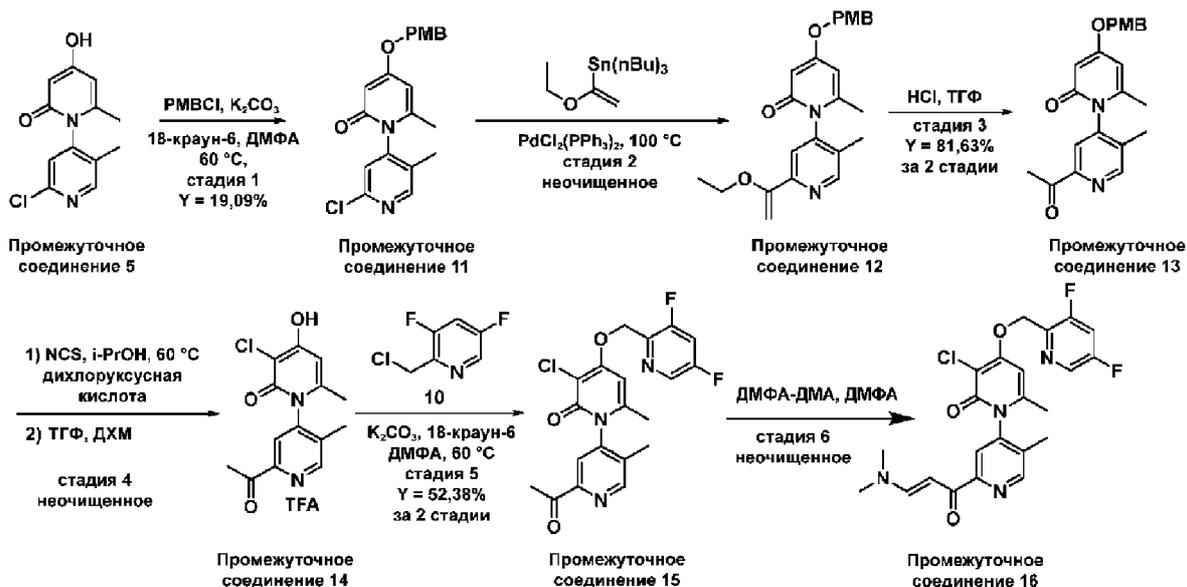
Стадия 2: 2'-хлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он:

[00243] К перемешиваемой смеси 2'-бром-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (42,00 г, 142,307 ммоль, 1 экв.) и 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридина (46,55 г, 284,614 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (450 мл) добавляли K₂CO₃ (98,34 г, 711,535 ммоль, 5,00 экв.) и 18-краун-6 (3,76 г, 14,231 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Реакционную смесь распределяли между EA (1000 мл) и водой (500 мл). Органический слой промывали водой (500 мл) и солевым раствором (500 мл), а затем сушили над Na₂SO₄. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2'-бром-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (48,5 г, 80,72%) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 424,0.

Стадия 3: Получение 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00244] К перемешиваемой смеси 2'-бром-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (12 г, 28,421 ммоль, 1 экв.) и NCS (3,79 г, 28,421 ммоль, 1 экв.) в 2-пропанол (21 мл) добавляли 2,2-дихлоруксусную кислоту (1,2 мл, 2,870 ммоль, 0,10 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали 2-пропанолом с получением 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (7,40 г, 57,02%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 457,9. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,10 (ддд, J = 10,0, 8,9, 2,4 Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,48 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 1,98–1,94 (м, 6H).

Промежуточное соединение 11-16



Стадия 1: 2'-хлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он:

[00245] К раствору 2'-хлор-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (85,00 г, 339,08 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (300 мл) добавляли 4-метоксибензилхлорид (159,31 г, 1017,23 ммоль, 3,00 экв.), K_2CO_3 (187,45 г, 1356,31 ммоль, 4,00 экв.) и 18-краун-6 (4,48 г, 16,95 ммоль, 0,05 экв.). Смесь нагревали при 60 °С в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. Реакционную смесь распределяли между ЕА (1000 мл) и водой (500 мл). Органический слой промывали водой (500 мл) и соевым раствором (500 мл), а затем сушили над Na_2SO_4 . Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2'-хлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (24 г, 19,09%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 371,0$.

Стадия 2: Получение 2'-(1-этоксизетенил)-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00246] К перемешиваемому раствору 2'-хлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (24,00 г, 64,72 ммоль, 1,00 экв.) и трибутил(1-этоксизетенил)станнана (28,05 г, 77,67 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (200 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (2,27 г, 3,23 ммоль, 0,05 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 10 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали ЕА (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт 2'-(1-этоксизетенил)-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (32 г) использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 407,1$.

Стадия 3: Получение 2'-ацетил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00247] К перемешиваемому раствору 2'-(1-этоксизетенил)-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (32 г, 78,72 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (200 мл) добавляли конц. HCl (20 мл) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь подщелачивали до pH 10 насыщенным Na_2CO_3 водн. при ниже 0 °С. Полученную смесь экстрагировали ЕА (2 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водн. NaCl (200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с

получением 2'-ацетил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (20 г, 81,63%, две стадии) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 379,1$.

Стадия 4: Получение 2'-ацетил-3-хлор-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00248] К перемешиваемой смеси 2'-ацетил-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (19,00 г, 50,21 ммоль, 1,00 экв.) и NCS (7,44 г, 55,72 ммоль, 1,10 экв.) в *i*-PrOH (100,00 мл) добавляли 2,2-дихлоруксусную кислоту (0,39 г, 3,02 ммоль, 0,06 экв.) при комнатной температуре. И смесь перемешивали в течение 5 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали холодным *i*-PrOH (10 мл). Полученное твердое вещество растворяли в ДХМ (100 мл). К указанной выше смеси добавляли ТФУ (100 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при КТ. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с Et₂O (50 мл). Это дало 2'-ацетил-3-хлор-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (14 г, неочищенный, ТФУ соль) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 293,0$.

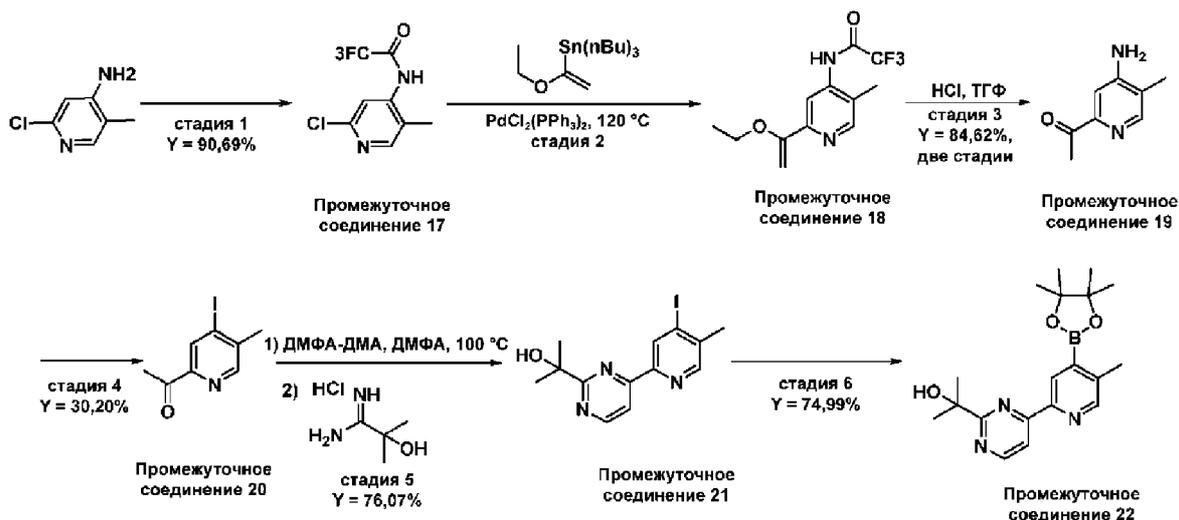
Стадия 5: Получение 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00249] Смесь 2'-ацетил-3-хлор-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она, соли ТФУ (14,00 г, 34,42 ммоль, 1,00 экв.), K₂CO₃ (14,27 г, 103,25 ммоль, 3,00 экв.), 18-краун-6 (0,91 г, 3,44 ммоль, 0,10 экв.) и 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридина (8,44 г, 51,60 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (100,00 мл) перемешивали в течение 10 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (11 г, 52,38%, две стадии) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 420,0$.

Стадия 6: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00250] Раствор 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (11,00 г, 26,20 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА-ДМА (50 мл) перемешивали в течение 12 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении.

Промежуточное соединение 17-22



Стадия 1: Получение N-(2-хлор-5-метилпиридин-4-ил)-2,2,2-трифторацетамида:

[00251] К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-метилпиридин-4-амина (5,00 г, 35,07 ммоль, 1,00 экв.) и трифторуксусного ангидрида (14,73 г, 70,13 ммоль, 2,00 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли ТЭА (14,19 г, 140,26 ммоль, 4,00 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь разводили водой (200 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением N-(2-хлор-5-метилпиридин-4-ил)-2,2,2-трифторацетамида (7,60 г, 90,69%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 239,1.

Стадия 2: Получение N-(2-(1-этоксивинил)-5-метилпиридин-4-ил)-2,2,2-трифторацетамида:

[00252] К перемешиваемому раствору N-(2-хлор-5-метилпиридин-4-ил)-2,2,2-трифторацетамида (7,50 г, 31,44 ммоль, 1,00 экв.) и трибутил(1-этоксивинил)станнана (34,06 г, 94,30 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (100 мл) добавляли хлорид палладия; бис(трифенилфосфин) (1,10 г, 1,57 ммоль, 0,05 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 120 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали EA (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 275,0.

Стадия 3: Получение 1-(4-амино-5-метилпиридин-2-ил)этанона:

[00253] К перемешиваемому раствору N-[2-(1-этоксивинил)-5-метилпиридин-4-ил]-2,2,2-трифторацетамида (11 г, 40,11 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (120 мл) добавляли конц. HCl (10 мл) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь разводили водой (200 мл). Полученную смесь промывали Et₂O (8 × 200 мл). Водный слой подщелачивали до pH 8 насыщенным NaHCO₃ (водн.). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1-(4-амино-5-метилпиридин-2-

ил)этанона (4,00 г, 84,62%, две стадии) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 151,1$. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,02 (с, 1H), 7,16 (с, 1H), 6,07 (с, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

Стадия 4: Получение 1-(4-иод-5-метилпиридин-2-ил)этанона:

[00254] К перемешиваемому раствору 1-(4-амино-5-метилпиридин-2-ил)этанона (4,00 г, 26,64 ммоль, 1,00 экв.) и триодметана (31,46 г, 79,90 ммоль, 3,00 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли трет-бутилнитрит (5,49 г, 53,27 ммоль, 2,00 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили водой (200 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1-(4-иод-5-метилпиридин-2-ил)этанона (2,1 г, 30,20%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 261,9$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

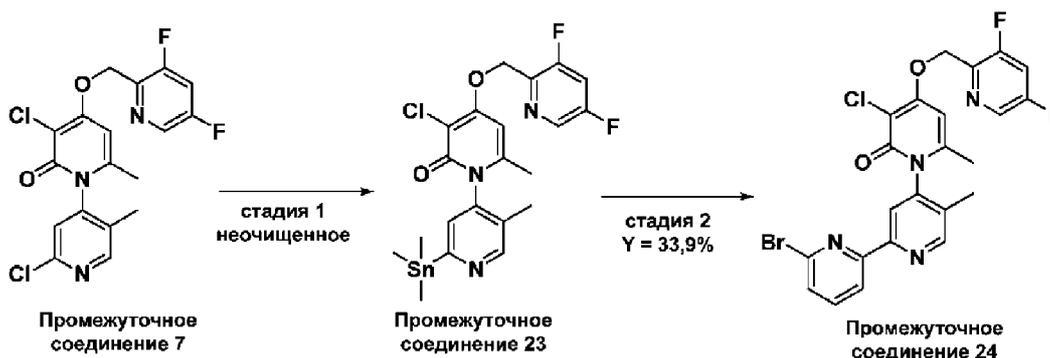
Стадия 5: Получение 2-[4-(4-иод-5-метилпиридин-2-ил)пиримидин-2-ил]пропан-2-ола:

[00255] Смесь 1-(4-иод-5-метилпиридин-2-ил)этанона (2,00 г, 7,66 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА-ДМА (20 мл) перемешивали в течение 4 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили ДМФА (20 мл). К указанной выше смеси порциями добавляли 2-гидрокси-2-метилпропанамид (1,17 г, 11,49 ммоль, 1,50 экв.) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1,5 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили водой (150 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 150 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-[4-(4-иод-5-метилпиридин-2-ил)пиримидин-2-ил]пропан-2-ола (2,07 г, 76,07%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 355,9$. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,09 (с, 1H), 8,93 (д, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 5,31 (с, 1H), 2,44 (с, 3H), 1,56 (с, 6H).

Стадия 6: Получение 2-{4-[5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}пропан-2-ола:

[00256] К перемешиваемому раствору 2-[4-(4-иод-5-метилпиридин-2-ил)пиримидин-2-ил]пропан-2-ола (200 мг, 0,56 ммоль, 1,00 экв.) и бис(пинаколато)дибора (357 мг, 1,41 ммоль, 2,50 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (16 мг, 0,03 ммоль, 0,05 экв.) и KOAc (221 мг, 2,25 ммоль, 4,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 120 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили водой (25 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 25 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-{4-[5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}пропан-2-ола (150 мг, 74,99%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 274,1$ (масс-сигнал борной кислоты). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,92 (д, 1H), 8,62-8,66 (м, 2H), 8,19 (д, 1H), 5,19 (с, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,57 (с, 6H), 1,36 (с, 12H).

Промежуточное соединение 24



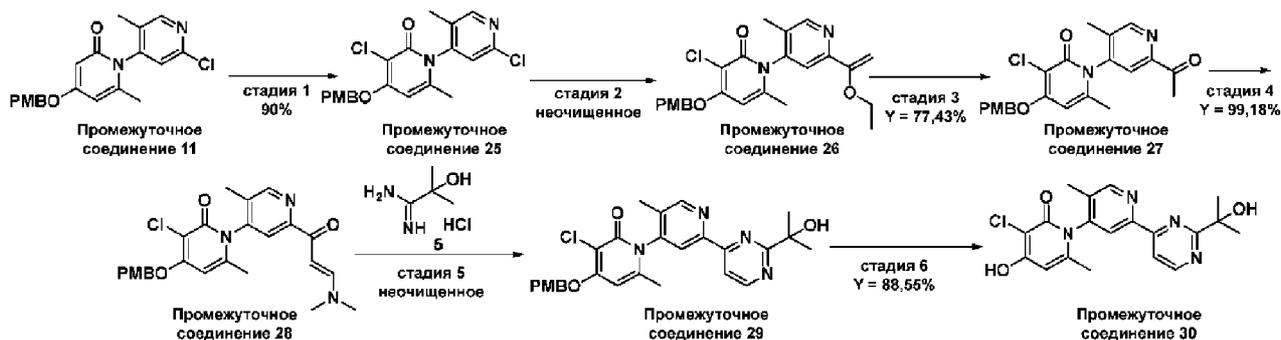
Стадия 1: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3',6-диметил-2'-(триметилстаннил)-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00257] К перемешиваемому раствору 2',3-дихлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил) метокси]-3',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,00 г, 2,42 ммоль, 1,00 экв.), Sn₂Me₆ (6,36 г, 19,40 ммоль, 8,00 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (681 мг, 0,97 ммоль, 0,40 экв.) и AsPh₃ (0,29 г, 0,97 ммоль, 0,40 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь развели ЕА (200 мл). Объединенные органические слои промывали KF (водн.) (3 x 100 мл), органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (1,78 г) использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 542,3.

Стадия 2: Получение 2'-(6-бромпиридин-2-ил)-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00258] К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-(триметилстаннил)-[1,4'-бипиридин]-2-она (2,00 г, 3,70 ммоль, 1,00 экв.) и 2,6-дибром-пиридина (2,63 г, 11,10 ммоль, 3,00 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,52 г, 0,74 ммоль, 0,20 экв.), полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь развели водой (200 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2'-(6-бромпиридин-2-ил)-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (670 мг, 33,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 535,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (с, 1H), 8,61 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 8,42 (дд, J = 7,7, 0,9 Гц, 1H), 8,16-8,04 (м, 2H), 7,95 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,74 (дд, J = 7,9, 0,9 Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,49 (д, J = 2,0 Гц, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,98 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -120,14, -120,17, -122,36, -122,39.

Промежуточное соединение 25-30



Стадия 1: Получение 2',3-дихлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00259] К перемешиваемой смеси 2'-хлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (5 г, 13,483 ммоль, 1 экв.) и 2,2-дихлоруксусной кислоты (0,17 мл, 1,348 ммоль, 0,1 экв.) в *i*-PrOH (20,00 мл, 261,705 ммоль, 19,41 экв.) добавляли NCS (1,80 г, 13,483 ммоль, 1 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60°C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Это дало 2',3-дихлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (4,9 г, 90%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 405,1.

Стадия 2: 3-хлор-2'-(1-этоксиэтинил)-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он:

[00260] К перемешиваемому раствору 2',3-дихлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (5 г, 12,33 ммоль, 1,00 экв.) и дибутил(1-этоксиэтинил)пропилстанана (12,85 г, 37,01 ммоль, 3,00 экв.) в 1,4-диоксане (55 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,26 г, 0,37 ммоль, 0,03 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 120 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 441,1.

Стадия 3: 2'-ацетил-3-хлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он

[00261] К перемешиваемой смеси 3-хлор-2'-(1-этоксиэтинил)-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (4,00 г, 9,07 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (200 мл) добавляли HCl (4 мл) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь разводили EtOAc (200 мл). Полученную смесь промывали 2 × 200 мл солевого раствора. Органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2'-ацетил-3-хлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (2,90 г, 77,43%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 413,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,48–7,40 (м, 2H), 7,07–6,95 (м, 2H), 6,79–6,73 (м, 1H), 5,27 (с, 2H), 3,79 (с, 3H), 2,67 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,92 (с, 3H).

Стадия 4: 3-хлор-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он:

[00262] К перемешиваемой смеси 2'-ацетил-3-хлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (2,90 г, 7,02 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА-ДМА (25 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. За ходом

реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (3,26 г, 99,18%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 470,1.

Стадия 5: 3-хлор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он:

[00263] К перемешиваемой смеси 3-хлор-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (3,30 г, 7,05 ммоль, 1,00 экв.) и K₂CO₃ (2,92 г, 21,15 ммоль, 3,00 экв.) в ИПС (33 мл) добавляли 2-гидрокси-2-метилпропанамид гидрохлорид (1,95 г, 14,10 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь разводили EtOAc (200 мл). Полученную смесь промывали 2 × 200 мл солевого раствора. Органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 507,0.

Стадия 6: 3-хлор-4-гидрокси-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он:

[00264] К перемешиваемому раствору 3-хлор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (3,70 г, 7,29 ммоль, 1,00 экв.) в CH₂Cl₂ (50 мл) добавляли ТФУ (15 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь разводили EtOAc (200 мл). Полученную смесь промывали 2 × 200 мл солевого раствора. Органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-4-гидрокси-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (2,50 г, 88,55%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 387,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,62 (шир., 1H), 8,97 (д, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 6,22 (д, 1H), 5,76 (с, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,88 (с, 3H), 1,53 (с, 6H).

Промежуточное соединение 31-33



Стадия 1: Получение этил-4-метоксипиримидин-2-карбоксилата:

[00265] К перемешиваемому раствору 2-хлор-4-метоксипиримидина (100,00 г, 691,75 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (6,00 л) добавляли Et₃N (140,00 г, 1383,50 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (10,00 г, 13,66 ммоль, 0,05 экв.) в сосуде для высокого давления. Смесь продували азотом в течение 2 мин, а затем поместили под давление 50 атм с монооксидом углерода при 100 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-4-метоксипиримидин-2-карбоксилата (123,50 г, 98,00%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н,

m/z): $[M+H]^+ = 183,0$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,66 (д, 1H), 7,16 (д, 1H), 4,36 (к, 2H), 3,98 (с, 3H), 1,34 (т, 3H).

Стадия 2: Получение этил-4-гидроксипиримидин-2-карбоксилата:

[00266] К перемешиваемому раствору этил-4-метоксипиримидин-2-карбоксилата (83,50 г, 458,34 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (1,00 л) добавляли TMSI (262 мл, 1833,36 ммоль, 4,00 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 ч. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 50 °С. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры.

Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в ДХМ (500 мл), а затем концентрировали при пониженном давлении. Указанные выше стадии повторяли три раза. Остаток очищали растиранием с гексаном (800 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении.

Это дало этил-4-гидроксипиримидин-2-карбоксилат (33,00 г, 42,82%) в виде желтого твердого вещества.

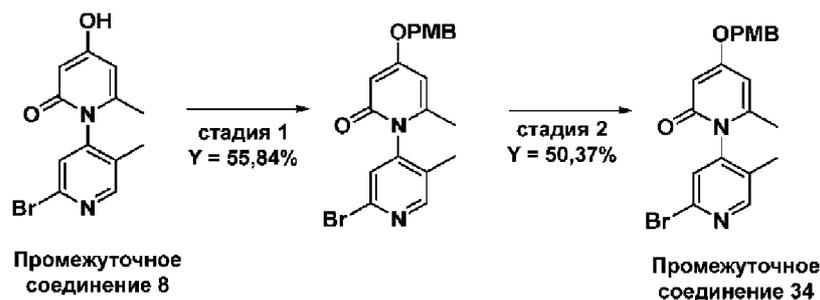
ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 169,1$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,14 (д, 1H), 6,60 (д, 1H), 4,34 (к, 2H), 1,32 (т, 3H).

Стадия 3: Получение этил-4-хлорпиримидин-2-карбоксилата:

[00267] К перемешиваемой смеси этил-4-гидроксипиримидин-2-карбоксилата (33,00 г, 196,25 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (1,20 L) добавляли $POCl_3$ (73 мл, 785,00 ммоль, 4,00 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота в течение 2 ч. Полученную смесь перемешивали еще в течение ночи при 50 °С. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили добавлением воды/льда (600 мл) при 0 °С. Смесь подщелачивали до pH 7-8 насыщенным Na_2CO_3 (водн.).

Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 800 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 x 800 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-4-хлорпиримидин-2-карбоксилата (20,00 г, 54,61%) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 187,0$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,98 (д, 1H), 7,97 (д, 1H), 4,40 (к, 2H), 1,34 (т, 3H).

Промежуточное соединение 34



Стадия 1: Получение 2'-бром-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00268] К раствору 2'-бром-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (7,00 г, 23,72 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли PMBCl (11,14 г, 71,15 ммоль, 3,00 экв.), K_2CO_3 (13,11 г, 94,872 ммоль, 4,00 экв.) и 18-краун-6 (310 мг, 1,19 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между EA (500 мл) и водой (200 мл). Органический слой промывали водой (200 мл) и соевым раствором (200 мл), а затем сушили над Na_2SO_4 . Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2'-бром-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (5,5 г, 55,84%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 415,0/417,0$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,48 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,44–7,35 (м, 2H), 7,03–6,92 (м, 2H), 6,12 (дд, 1H), 5,93 (д, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,85 (с, 3H).

Стадия 2: Получение 2'-бром-3-хлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00269] К перемешиваемой смеси 2'-бром-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (5,50 г, 13,24 ммоль, 1,00 экв.) и NCS (1,95 г, 14,57 ммоль, 1,10 экв.) в ИПС (20 мл) добавляли 2,2-дихлоруксусную кислоту (100 мг, 0,80 ммоль, 0,06 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией с получением 2'-бром-3-хлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (3 г, 50,37%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 451,1$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,51 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,47–7,39 (м, 2H), 7,04–6,96 (м, 2H), 6,76 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,95 (с, 3H).

Промежуточное соединение 35-37



Стадия 1: Получение этил-3-хлор-5-фторпиридин-2-карбоксилата:

[00270] Раствор 3-хлор-5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (4,50 г, 25,63 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (100 мл) охлаждали на ледяной бане. К указанной выше смеси добавляли $SOCl_2$ (6,13 г, 51,53 ммоль, 2,01 экв.) по каплям в течение 3 мин при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение еще 3 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли нагреваться до КТ. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-3-хлор-5-фторпиридин-2-карбоксилата (4,40 г, 84,29%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 203,9$.

Стадия 2: Получение (3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метанола:

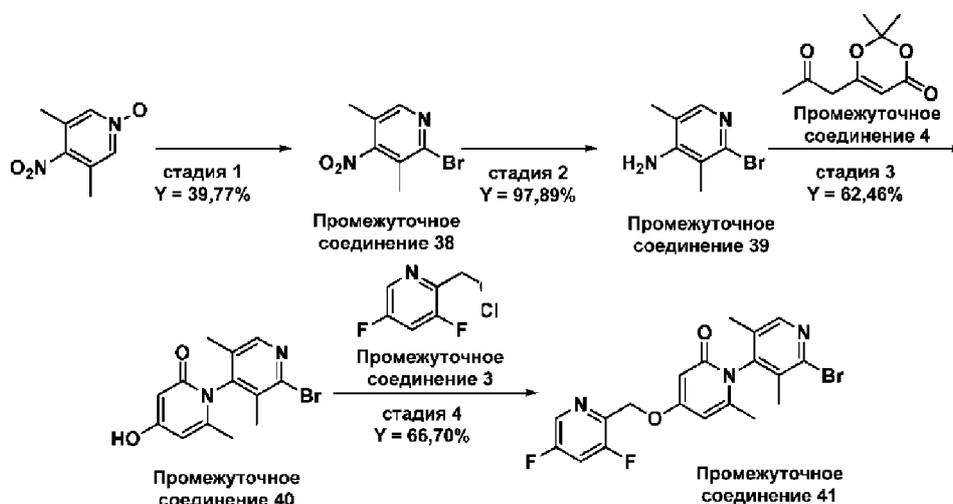
[00271] К перемешиваемому раствору этил-3-хлор-5-фторпиридин-2-карбоксилата (2,10 г, 10,31 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (30 мл) добавляли $NaBH_4$ (0,98 г, 25,90 ммоль, 2,51 экв.) порциями при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) при 0 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления EtOH, затем экстрагировали EA (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали под вакуумом с получением (3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метанола (2 г, 95,24%) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 162,0$.

Стадия 3: Получение 3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторпиридина:

[00272] К перемешиваемому раствору (3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метанола (2,10 г, 12,99 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли ДМФА (0,1 мл, 1,30 ммоль, 0,10 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. $SOCl_2$ (2,3 мл, 32,49 ммоль, 2,50 экв.) добавляли по каплям в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторпиридина (2,00 г, неочищенный) в

виде коричнево-желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 179,90.

Промежуточное соединение 38-41



Стадия 1: Получение 2-бром-3,5-диметил-4-нитропиридина:

[00273] К перемешиваемому раствору 3,5-диметил-4-нитропиридин-1-ола (5,00 г, 29,38 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (100 мл) добавляли POBr₃ (12,64 г, 44,07 ммоль, 1,50 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота.

Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли нагреваться до КТ. Остаток подщелачивали до pH 10 насыщенным Na₂CO₃ (водн.) при 0 °С. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-бром-3,5-диметил-4-нитропиридина (5,40 г, 39,77%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 231,1/233. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,24 (с, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,25 (с, 3H).

Стадия 2: Получение 2-бром-3,5-диметилпиридин-4-амина:

[00274] Смесь 2-бром-3,5-диметил-4-нитропиридина (5,40 г, 23,37 ммоль, 1,00 экв.), Fe (2,61 г, 46,74 ммоль, 5,00 экв.) и CaCl₂ (12,97 г, 116,86 ммоль, 5,00 экв.) в EtOH (60 мл) перемешивали в течение 3 ч при 90 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли нагреваться до КТ.

Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали этанолом (500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOAc (500 мл). EtOAc слой промывали насыщ. Na₂CO₃ (водн.) (2 x 300 мл). Органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. С получением 2-бром-3,5-диметилпиридин-4-амина (4,60 г, 97,89%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 201,0/203,0. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,57 (с, 1H), 5,90 (с, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,99 (с, 3H).

Стадия 3: Получение 2'-бром-4-гидрокси-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

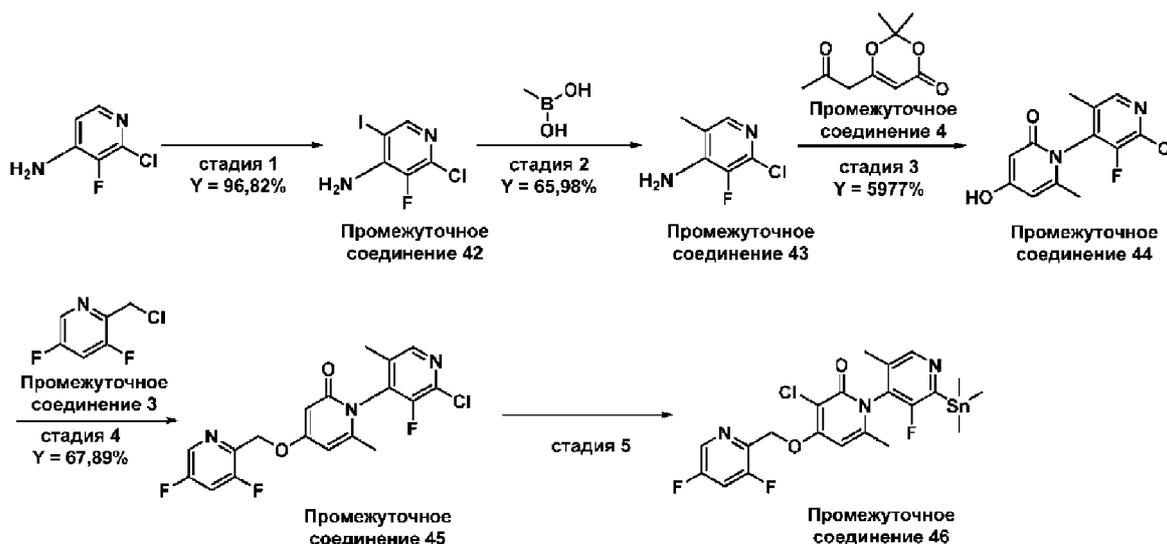
[00275] Раствор 2-бром-3,5-диметилпиридин-4-амина (2,30 г, 11,43 ммоль, 1,00 экв.) и 2,2-диметил-6-(2-оксопропил)-1,3-диоксин-4-она (2,11 г, 11,43 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (15 мл) перемешивали в течение 3,5 ч при 90 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. К указанной выше смеси добавляли H₂SO₄ (1,12 г, 11,43 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при 90 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. Полученную смесь концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией с получением 2'-бром-4-гидрокси-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (1,70 г, 62,46%) в виде коричнево-желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 309,2/311,2$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,25 (с, 1H), 7,69–7,57 (м, 1H), 6,14 (д, 1H), 6,06 (д, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 1,85 (с, 3H).

Стадия 4: Получение 2'-бром-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00276] Смесь 2'-бром-4-гидрокси-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,70 г, 5,49 ммоль, 1,00 экв.), 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридина (1,35 г, 8,24 ммоль, 1,50 экв.), 18-краун-6 (0,15 г, 0,55 ммоль, 0,10 экв.) и K_2CO_3 (3,04 г, 21,99 ммоль, 4,00 экв.) в ДМФА (15 мл) перемешивали в течение 4 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. Остаток растворяли в ЕА (400 мл). Смесь промывали водой (3 x 200 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2'-бром-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,60 г, 66,70%) в виде желто-зеленого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 436,2/438,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (д, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,14–8,02 (м, 1H), 6,20 (д, 1H), 6,08 (д, 1H), 5,26 (д, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,81 (с, 3H).

Промежуточное соединение 42-56



Стадия 1: Получение 2-хлор-3-фтор-5-иодпиридин-4-амина:

[00277] К перемешиваемому раствору 2-хлор-3-фторпиридин-4-амина (5,00 г, 34,11 ммоль, 1,00 экв.) в CH_3CN (150 мл) порциями добавляли NIS (9,21 г, 40,94 ммоль, 1,20 экв.) и гидрат 4-метилбензол-1-сульфоновой кислоты (0,32 г, 1,70 ммоль, 0,05 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь развели водой (300 мл). Полученную смесь экстрагировали $EtOAc$ (3 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 150 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-3-фтор-5-иодпиридин-4-амина (9,00 г, 96,82%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 272,9$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,10 (с, 1H), 6,69 (с, 2H).

Стадия 2: Получение 2-хлор-3-фтор-5-метилпиридин-4-амина:

[00278] К перемешиваемой смеси 2-хлор-3-фтор-5-иодпиридин-4-амина (9,00 г, 33,03 ммоль, 1,00 экв.) и метилбороновой кислоты (3,95 г, 66,06 ммоль, 2,00 экв.) в толуоле (200 мл) и H₂O (20 мл) добавляли Cs₂CO₃ (16,14 г, 49,55 ммоль, 1,50 экв.), PCy₃ (0,46 г, 1,65 ммоль, 0,05 экв.) и Pd(OAc)₂ (0,37 г, 1,65 ммоль, 0,05 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили водой (500 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-3-фтор-5-метилпиридин-4-амина (3,50 г, 65,98%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 161,00. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,75 (с, 1H), 4,36 (с, 2H), 2,15 (с, 3H).

Стадия 3: Получение 2'-хлор-3'-фтор-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00279] К перемешиваемому раствору 2-хлор-3-фтор-5-метилпиридин-4-амина (3,00 г, 18,68 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли 2,2-диметил-6-(2-оксопропил)-1,3-диоксин-4-он (6,88 г, 37,36 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. К указанной выше смеси добавляли H₂SO₄ (1,83 г, 18,68 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при 90 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с водой (200 мл). Твердое вещество собирали фильтрацией и дополнительно очищали растиранием с гексаном (200 мл) с получением 2'-хлор-3'-фтор-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (3,00 г, 59,77%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 269,1. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,03 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 6,05 (д, 1H), 5,61 (д, 1H), 2,06 (с, 3H), 1,89 (с, 3H).

Стадия 4: Получение 2'-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00280] К перемешиваемой смеси 2'-хлор-3'-фтор-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (2,00 г, 7,44 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридина (1,83 г, 11,16 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (60 мл) добавляли Cs₂CO₃ (7,28 г, 22,33 ммоль, 3,00 экв.) и 18-краун-6 (196,7 мг, 0,74 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 70 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили водой (150 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2'-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (2,00 г, 67,89%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 396,1. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (д, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,12–8,04 (м, 1H), 6,22 (д, 1H), 6,09 (д, 1H), 5,27 (д, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,92 (с, 3H).

Стадия 5: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-2'-(триметилстаннил)-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00281] К перемешиваемому раствору 2',3-дихлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (500 мг, 1,16 ммоль, 1,00 экв.) и Sn_2Me_6 (761,56 мг, 2,32 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (8 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (163,15 мг, 0,23 ммоль, 0,20 экв.) и AsPh_3 (71,18 мг, 0,23 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 560,0$.

Промежуточное соединение 47-48



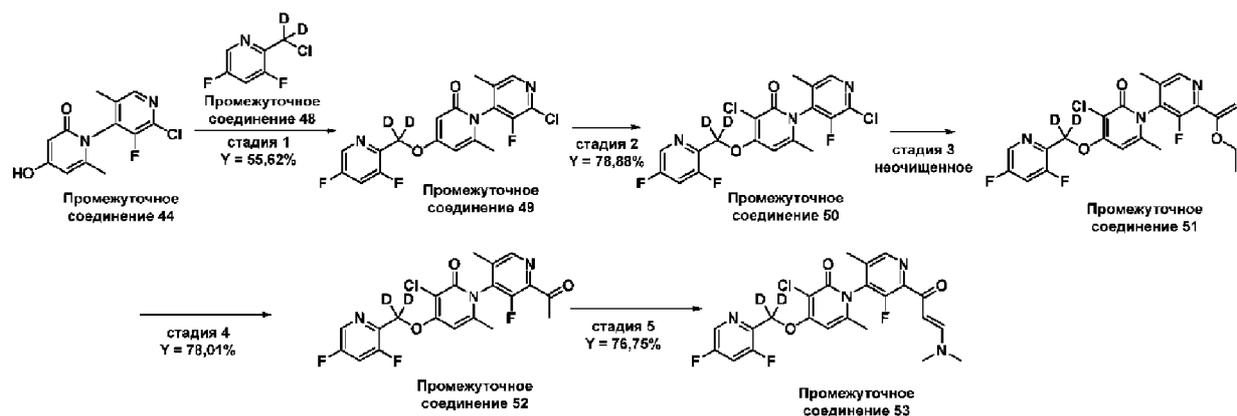
Стадия 1: Получение (3,5-дифторпиридин-2-ил)метан-d2-ола:

[00282] К перемешиваемому раствору этил-5-хлор-3-фторпиридин-2-карбоксилата (500,00 г, 2671,71 ммоль, 1,00 экв.) в CD_3OD (500 мл) и ТГФ (1000 мл) добавляли NaBD_4 (111,84 г, 2671,71 ммоль, 1,00 экв.) порциями при 0 °С в атмосфере азота воздуха. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь гасили добавлением D_2O (200 мл) при 0 °С и перемешивали в течение 30 мин при 0 °С. Смесь разводили EtOAc (2000 мл) и промывали водой (2000 мл) и соевым раствором (2000 мл). Органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении, с получением (3,5-дифторпиридин-2-ил)метан-d2-ола метанола (360,00 г, 91,5%) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 148,1$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,44 (д, 1H), 7,88 (дд, 1H), 5,37 (с, 1H).

Стадия 2: Получение 2-(хлорметил-d2)-3,5-дифторпиридина:

[00283] К перемешиваемому раствору (3,5-дифторпиридин-2-ил)метан-d2-ола (300,00 г, 2039,13 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1000 мл) добавляли ДМФА (14,91 г, 203,91 ммоль, 0,10 экв.) и SOCl_2 (606,44 г, 5097,84 ммоль, 2,50 экв.) по каплям в атмосфере азота при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 2-(хлорметил-d2)-3,5-дифторпиридина (320,00 г, 94,7%) в виде желтого масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 166,1$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,48 (д, 1H), 8,04–7,93 (м, 1H).

Промежуточное соединение 49-53



Стадия 1: Получение 2'-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2H2)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00284] К перемешиваемой смеси 2'-хлор-3'-фтор-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,70 г, 6,32 ммоль, 1,00 экв.) и 2-[хлор(2H2)метил]-3,5-дифторпиридина (1,57 г, 9,49 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (60 мл) добавляли Cs_2CO_3 (6,18 г, 18,98 ммоль, 3,00 экв.) и 18-краун-6 (0,17 г, 0,63 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 70 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили водой (150 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2'-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2H2)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,40 г, 55,62%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 398, 1$.

Стадия 2: Получение 2',3-дихлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00285] К перемешиваемому раствору 2'-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2H2)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,40 г, 3,52 ммоль, 1,00 экв.) и NCS (0,61 г, 4,57 ммоль, 1,30 экв.) в i-PrOH по каплям добавляли дихлоруксусную кислоту (0,05 г, 0,35 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали 2 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь разводили водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2',3-дихлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2H2)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,2 г, 78,88%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 432, 0$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,59 (д, 1H), 8,43 (д, 1H), 8,12–8,03 (м, 1H), 6,21 (с, 1H), 6,08 (д, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,91 (с, 3H).

Стадия 3: 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2H2)метокси]-2'-(1-этоксигенил)-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он:

[00286] К перемешиваемому раствору 2',3-дихлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2H2)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,20 г, 2,77 ммоль, 1,00 экв.) и трибутил(1-этоксигенил)станнана (2,01 г, 5,55 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане 24,00 мл добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,10 г, 0,14 ммоль, 0,05 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 120 °С в атмосфере азота.

За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 468,1.

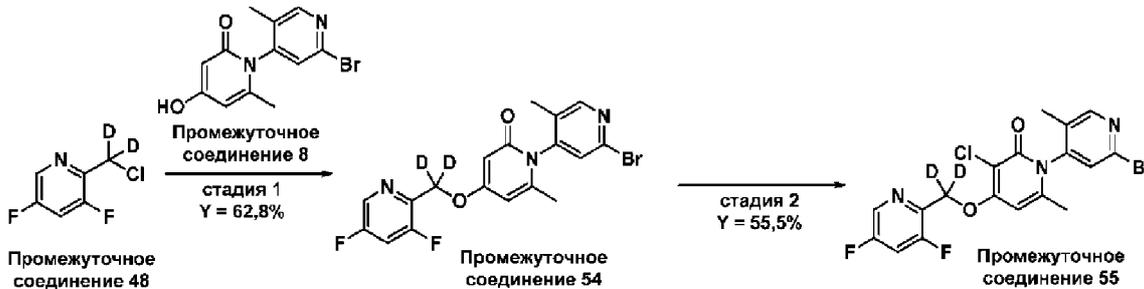
Стадия 4: Получение 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00287] Указанную выше смесь разводили 1,4-диоксаном (80 мл), затем добавляли HCl (0,94 г, 25,65 ммоль, 10,00 экв.) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение еще 30 мин при комнатной температуре. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Смесь подщелачивали до pH 8 насыщенным NaHCO₃ (водн.). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (880 мг, 78,01%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 440,20.

Стадия 5: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-2'-[(2Е)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00288] Раствор 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (880 мг, 2,00 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА-ДМА (6 мл) перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали гексаном (3 x 2 мл). Это дало 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-2'-[(2Е)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (760 мг, 76,75%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 495,1.

Промежуточное соединение 54-55



Стадия 1: Получение 2'-бром-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00289] К перемешиваемой смеси 2'-бром-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (100,00 г, 338,82 ммоль, 1,00 экв.), 18-краун-6 (5,37 г, 3,00 ммоль, 0,40 экв.) и K₂CO₃ (42,14 г, 304,94 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФА (200 мл) добавляли 2-(хлорметил-d₂)-3,5-дифторпиридин (27,75 г, 152,47 ммоль, 1,50 экв.) при КТ.

Полученную смесь перемешивали в течение 2,5 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали EtOAc (3 x 500 мл). Фильтрат разводили EA (3000 мл). Полученную смесь промывали солевым раствором (3 x 2000 мл) и водой (5 x 2000 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с Et₂O (3x250 мл) и сушили при пониженном давлении с получением 2'-бром-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d₂)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-

она (90 г, 62,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 424,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,59 (д, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,08 (ддд, 1H), 7,73 (с, 1H), 6,13 (дд, 1H), 6,03 (д, 1H), 1,97 (с, 3H), 1,85 (с, 3H).

Стадия 2: Получение 2'-бром-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00290] К перемешиваемому раствору 2'-бром-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она (100,00 г, 235,71 ммоль, 1,00 экв.) и NCS (37,77 г, 282,85 ммоль, 1,20 экв.) в ИПС (500 мл) добавляли 2,2-дихлорууксуную кислоту (3,04 г, 23,57 ммоль, 0,10 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали холодным ИПС (4 x 30 мл) с получением 2'-бром-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она (60,00 г, 55,5%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 458,0. ¹H ЯМР 300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (д, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,10 (ддд, 1H), 7,81 (с, 1H), 6,80 (д, 1H), 1,96 (с, 6H).

Промежуточное соединение 56-57



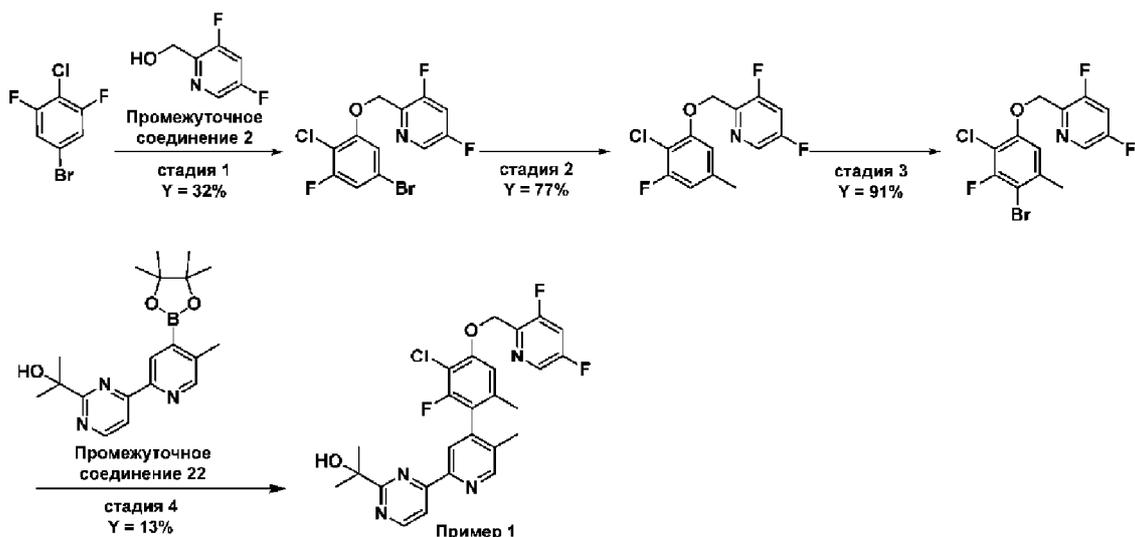
Стадия 1: Получение 2-(6-бромпиридин-2-ил)пропан-2-ола:

[00291] К перемешиваемому раствору 2,6-дибром-пиридина (25,00 г, 105,53 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (50 мл) добавляли n-BuLi (46,43 мл, 116,08 ммоль, 1,10 экв., 2,5 М в ТГФ) по каплям при -50 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при -50 °С в атмосфере азота. К указанной выше смеси добавляли ацетон (9,19 г, 158,29 ммоль, 1,5 экв.) по каплям в течение 10 мин при -50 °С. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при -50 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) при -10 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-(6-бромпиридин-2-ил)пропан-2-ола (15,80 г, 69,29%) в виде бесцветной жидкости. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 216,2/218,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,73 (т, 1H), 7,68 (дд, 1H), 7,46 (дд, 1H), 5,33 (с, 1H), 1,43 (с, 6H).

Стадия 2: Получение 2-бром-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-1-ий-1-олата:

[00292] К перемешиваемому раствору 2-(6-бромпиридин-2-ил)пропан-2-ола (5,00 г, 23,14 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли м-ХПБК (11,98 г, 69,42 ммоль, 3,00 экв.) порциями при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 24 ч при 50 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли нагреваться до КТ. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-бром-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-1-ий-1-олата (3,70 г, 68,90%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 232,3/234,3. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,91 (дд, 1H), 7,69 (дд, 1H), 7,33 (т, 1H), 6,70–6,04 (м, 1H), 1,58 (с, 6H).

Пример 1



Стадия 1: Получение 2-(5-бром-2-хлор-3-фторфеноксиметил)-3,5-дифторпиридина:

[00293] Смесь 5-бром-2-хлор-1,3-дифторбензола (6,00 г, 26,38 ммоль, 1,00 экв.), (3,5-дифторпиридин-2-ил)метанола (3,83 г, 26,38 ммоль, 1,00 экв.), 18-краун-6 (0,70 г, 2,64 ммоль, 0,10 экв.) и K_2CO_3 (10,94 г, 79,15 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФА (100 мл) перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, а чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(5-бром-2-хлор-3-фторфеноксиметил)-3,5-дифторпиридина (3,00 г, 32%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 351,9/353,9$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,58 (д, 1H), 8,07 (тд, 1H), 7,49 (т, 1H), 7,42 (дд, 1H), 5,41 (д, 2H).

Стадия 2: Получение 2-(2-хлор-3-фтор-5-метилфеноксиметил)-3,5-дифторпиридина:

[00294] Смесь 2-(5-бром-2-хлор-3-фторфеноксиметил)-3,5-дифторпиридина (3,00 г, 8,51 ммоль, 1,00 экв.), метилбороновой кислоты (0,76 г, 12,77 ммоль, 1,50 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (313 мг, 0,43 ммоль, 0,05 экв.) и K_2CO_3 (3,53 г, 25,53 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане: $H_2O = 10:1$ (100 мл) перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, а чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(2-хлор-3-фтор-5-метилфеноксиметил)-3,5-дифторпиридина (1,90 г, 77%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 288,1$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,57 (д, 1H), 8,08 - 8,03 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 6,88 (дд, 1H), 5,30 (д, 2H), 2,32 (с, 3H).

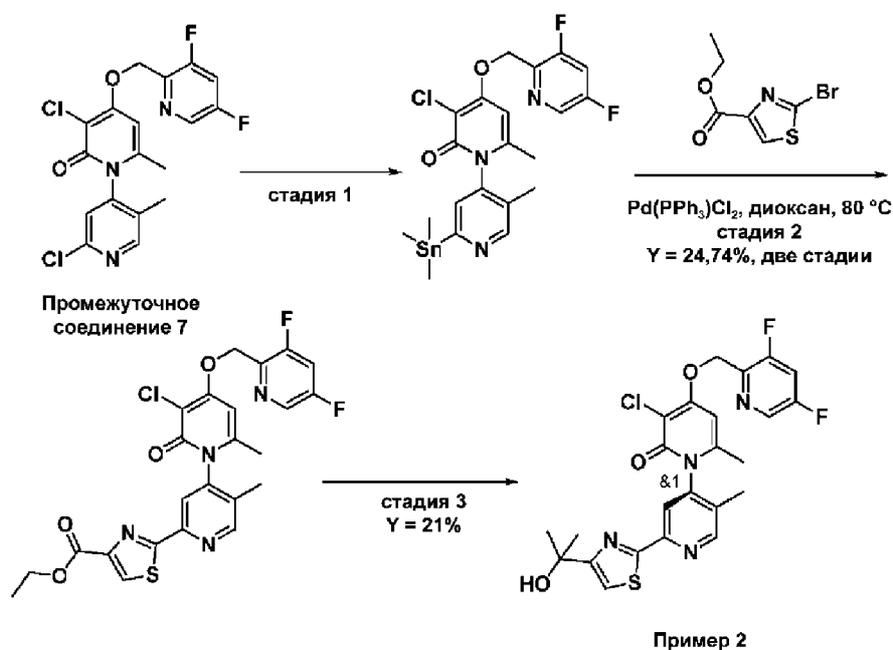
Стадия 3: Получение 2-(4-бром-2-хлор-3-фтор-5-метилфеноксиметил)-3,5-дифторпиридина:

[00295] Смесь 2-(2-хлор-3-фтор-5-метилфеноксиметил)-3,5-дифторпиридина (1,30 г, 4,52 ммоль, 1,00 экв.) и NBS (804 мг, 4,52 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, а чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(4-бром-2-хлор-3-фтор-5-метилфеноксиметил)-3,5-дифторпиридина (1,50 г, 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 365,9/367,9$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,57 (д, 1H), 8,09-8,04 (м, 1H), 7,32 (д, 1H), 5,36 (д, 2H), 2,39 (с, 3H).

Стадия 4: Получение 3-{5-хлор-4-[(2,4-дифторфенил)метокси]-2-метил-6-оксопиримидин-1-ил}-N-метокси-N,4-диметилбензамида

[00296] Смесь 2-{4-[5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил]пиримидин-2-ил}пропан-2-ола (50 мг, 0,18 ммоль, 1,00 экв.), 2-(4-бром-2-хлор-3-фтор-5-метилфеноксиметил)-3,5-дифторпиридина (62 мг, 0,17 ммоль, 1,20 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (10 мг, 0,01 ммоль, 0,10 экв.) и Cs₂CO₃ (138 мг, 0,42 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане: H₂O = 20:1 (1 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением 2-[4-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2-фтор-6-метилфенил}-5-метилпиридин-2-ил)пиримидин-2-ил]пропан-2-ола (50 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. Неочищенный продукт (50 мг) очищали препаративной ВЭЖХ, а чистые фракции концентрировали и лиофилизировали с получением 2-[4-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2-фтор-6-метилфенил}-5-метилпиридин-2-ил)пиримидин-2-ил]пропан-2-ола (13 мг, 13%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 515,15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,95 (д, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,10 (тд, 1H), 7,33 (с, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,23 (с, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,52 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -115,32, -120,15, -122,47.

Пример 2



Стадия 1: Получение 3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-5',6-диметил-2'-(триметилстанил)-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00297] К смеси 2',3-дихлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (500 мг, 1,21 ммоль, 1,00 экв.) и гексаметилдистаннана (477 мг, 1,46 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (170 мг, 0,24 ммоль, 0,20 экв.) и AsPh₃ (74 мг, 0,24 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Смесь использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 542,1.

Стадия 2: Получение этил-2-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксилата:

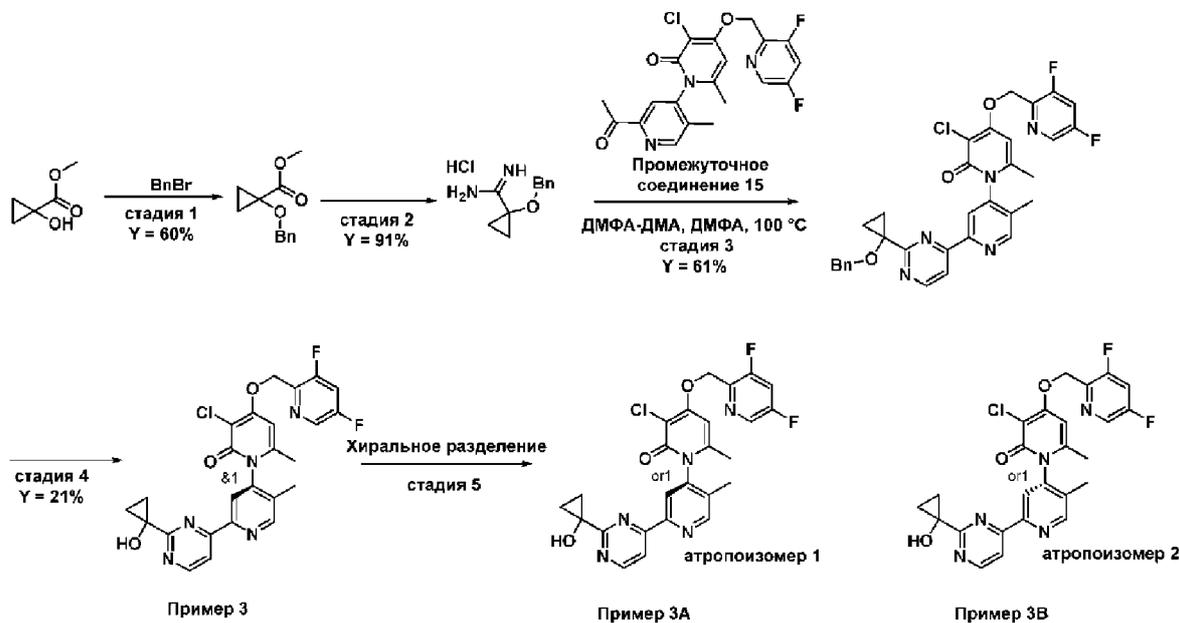
[00298] К реакционной смеси с последней стадии добавляли этил-2-бром-1,3-тиазол-4-карбоксилат (432,59 мг, 1,833 ммоль, 1,50 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (170 мг, 0,24 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью

ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь сначала очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением неочищенного продукта (210 мг). Неочищенный продукт (210 мг) дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, а чистые фракции концентрировали с получением этил-2-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксилата (160 мг, 24,74%, две стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 533,1$.

Стадия 3: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00299] К смеси этил-2-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксилата (100 мг, 0,19 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли CH_3MgBr (0,6 мл, 0,56 ммоль, 3,00 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили $MeOH$ (1 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ и чистые фракции концентрировали и лиофилизировали с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (20,3 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 518,8$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,72 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,10 (ддд, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,23 (с, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,50 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, $DMCO$) δ -120,15, -122,34.

Пример 3, Пример 3А и Пример 3В



Стадия 1: Получение метил-1-(бензилокси)циклопропан-1-карбоксилата:

[00300] Раствор метил-1-гидроксициклопропан-1-карбоксилата (3,00 г, 25,84 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (20 мл) обрабатывали NaN (0,93 г, 38,75 ммоль, 1,50 экв., 60% масс.) в течение 30 мин при 0 °С в атмосфере азота с последующим добавлением бензилбромида (8,84 г, 51,67 ммоль, 2,00 экв.) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС и ТСХ. Реакционную смесь гасили добавлением воды/льда (150 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали $EtOAc$ (3 x 150 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 150 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном

давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-1-(бензилокси)циклопропан-1-карбоксилата (3,20 г, 60%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,47–7,23 (м, 5H), 4,60 (с, 2H), 3,69 (с, 3H), 1,37–1,16 (м, 4H).

Стадия 2: Получение 1-(бензилокси)циклопропан-1-карбоксимидамида гидрохлорида:

[00301] К перемешиваемой смеси NH₄Cl (2,50 г, 46,74 ммоль, 9,64 экв.) в толуоле (20 мл, 188,00 ммоль, 38,77 экв.) добавляли триметилалюминий (19,25 мл, 534,09 ммоль, 110,15 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. К указанной выше смеси добавляли метил-1-(бензилокси)циклопропан-1-карбоксилат (1,00 г, 4,85 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (10 мл) по каплям в течение 10 мин при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение еще в течение ночи при 80 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (10 мл) при 0 °С. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали EtOH (5 x 20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это дало 1-(бензилокси)циклопропан-1-карбоксимидамида гидрохлорид (1,00 г, 91%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 191,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 (д, 4H), 7,56–7,23 (м, 5H), 4,57 (с, 2H), 1,48 (с, 4H).

Стадия 3: Получение 2'-{2-[1-(бензилокси)циклопропил]пиримидин-4-ил}-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00302] Раствор 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (200 мг, 0,48 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА-DMA (5 мл) перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. К указанной выше смеси добавляли 1-(бензилокси)циклопропан-1-карбоксимидамида гидрохлорид (324 мг, 1,43 ммоль, 3,00 экв.) и K₂CO₃ (395 мг, 2,86 ммоль, 6 экв.) в ИПС (5 мл). Полученную смесь перемешивали еще в течение ночи при 100 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (PE/EA = 1:3) с получением 2'-{2-[1-(бензилокси)циклопропил]пиримидин-4-ил}-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (185 мг, 65%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 602,2.

Стадия 4: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидроксициклопропил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00303] Смесь 2'-{2-[1-(бензилокси)циклопропил]пиримидин-4-ил}-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (150 мг, 0,25 ммоль, 1,00 экв.) и AlCl₃ (199 мг, 1,49 ммоль, 6,00 экв.) в толуоле (10 мл) перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали ДХМ: MeOH= 5:1 (3 x 10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (100 мг) очищали препаративной ВЭЖХ, чистые фракции концентрировали и лиофилизировали с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидроксициклопропил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (26,3 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 511,85. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,91–8,84 (м, 2H), 8,61 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,18–8,07 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,50 (д, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,43–1,31 (м, 2H), 1,21–1,18 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,14 -122,34.

Стадия 5: Получение отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидроксициклопропил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-[(3,5-

дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидроксициклопропил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00304] 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидроксициклопропил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (30 мг, 0,059 ммоль, 1,00 экв.) выделяли препаративной хиральной ВЭЖХ.

Чистую фракцию концентрировали и лиофилизировали с получением отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидроксициклопропил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (изомер 1, 13,6 мг, э.и.% = 100%) в виде белого твердого вещества и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидроксициклопропил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (изомер 2, 11,8 мг, э.и.% = 99,8%) в виде белого твердого вещества.

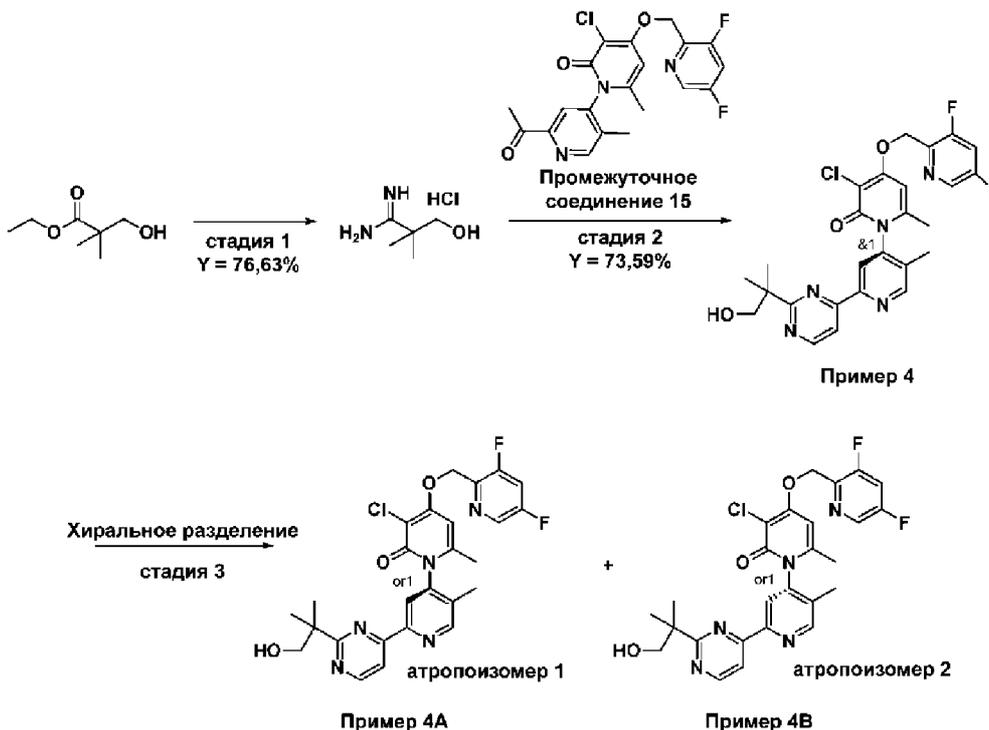
Пример 3А (изомер 1):

[00305] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 511,80. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,90–8,83 (м, 2H), 8,61 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,11 (тд, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,50 (д, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,43–1,30 (м, 2H), 1,18 (д, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,14, -122,35.

Пример 3В (изомер 2):

[00306] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 511,80. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,90–8,83 (м, 2H), 8,61 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,15 (д, 1H), 8,11 (тд, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,05 (с, 1H), 5,50 (д, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,43–1,30 (м, 2H), 1,18 (д, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,13, -122,35.

Пример 4, 4А, 4В



Стадия 1: Получение 3-гидрокси-2,2-диметилпропанамидамида гидрохлорида:

[00307] К перемешиваемой смеси NH₄Cl (9,15 г, 171,02 ммоль, 5,00 экв.) в толуоле (40 мл) добавляли AlMe₃ (85,51 мл, 2 М в толуоле, 171,02 ммоль, 5,00 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С в атмосфере азота, а затем перемешивали при комнатной температуре пока не перестанет выделяться газ. К указанной выше смеси добавляли раствор этил-3-гидрокси-2,2-диметилпропаноата (5,00 г, 34,20 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле по каплям при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение еще в течение ночи при 80 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС.

Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (30 мл) при 0 °С. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали MeOH (500 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH (30 мл). Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали EtOH (15 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это дало 3-гидрокси-2,2-диметилпропанамидамида гидрохлорид (4 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,04 (с, 2H), 8,62 (с, 2H), 5,43 (т, 1H), 3,48 (д, 2H), 1,18 (с, 6H).

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00308] Раствор 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (450 мг, 0,95 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА-ДМА (6 мл) перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь оставляли нагреваться до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (550 мг) использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. К раствору указанного выше неочищенного продукта в ИПС (20 мл) добавляли 3-гидрокси-2,2-диметилпропанамидамида, HCl соль (1,80 г неочищенная 2, 11,58 ммоль, 10,00 экв.) и K₂CO₃ (1,60 г, 11,58 ммоль, 10,00 экв.), а затем смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь оставляли при КТ и разводили EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (450 мг, 73,59%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 528,25. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (д, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 8,11 (дд, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,50 (д, 2H), 4,56 (т, 1H), 3,73 (д, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,35 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,11, -120,14, -122,31, -122,336.

Стадия 3: Получение отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00309] Рацемат 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (65 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 4А, 18 мг, э.и.% = 99,5%) и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 4В, 23 мг, э.и.% = 99,4%) в виде белого твердого вещества.

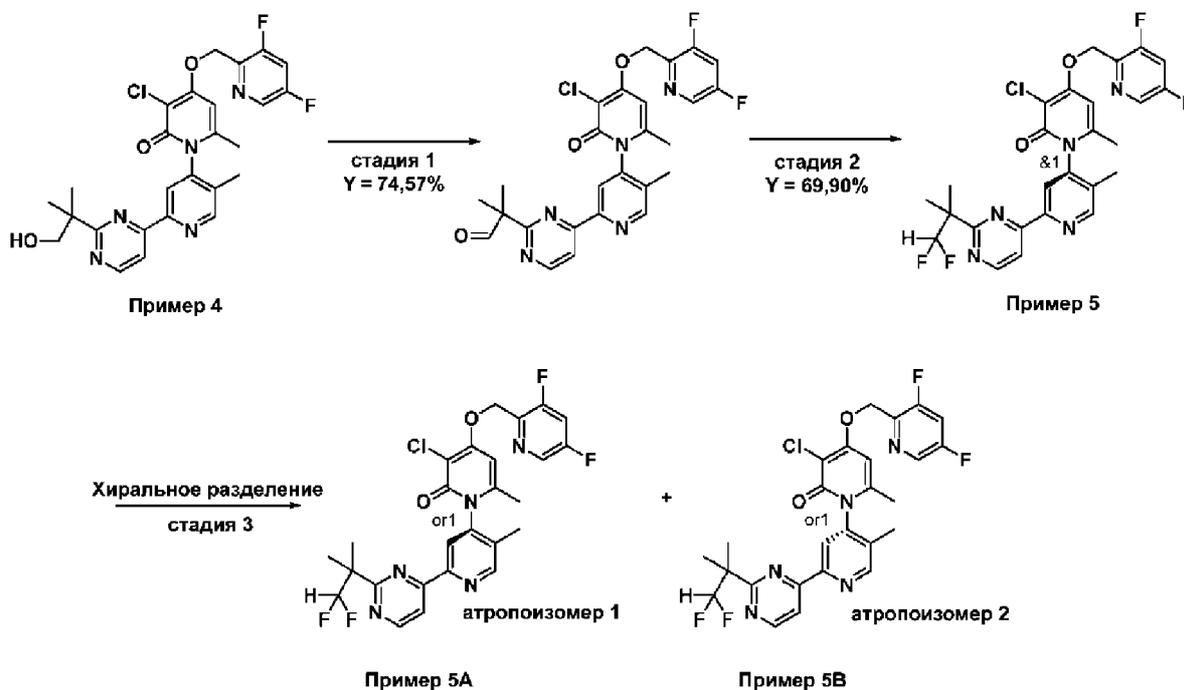
Пример 4А:

[00310] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 528,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,92 (д, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,12-8,05 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 4,59 (т, 1H), 3,73 (д, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,34 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,06, -120,08, -122,20, -122,22.

Пример 4В:

[00311] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 528,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,92 (д, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,16 (д, 1H), 8,10–8,03 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,48 (д, 2H), 4,62 (т, 1H), 3,72 (д, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,33 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,03, -120,05, -122,11, -122,13.

Пример 5, 5A, 5B



Стадия 1: Получение 2-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиримидин-2-ил)-2-метилпропаналя:

[00312] К перемешиваемой смеси реактива Десса–Мартина (422 мг, 1,00 ммоль, 1,50 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли раствор 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (350 мг, 0,66 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (5 мл) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь разводили EtOAc (100 мл). Полученную смесь промывали 3 x 100 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиримидин-2-ил)-2-метилпропаналя (260 мг, 74,57%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 526,2.

Стадия 2: Получение 3-хлор-2'-[2-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00313] К раствору 2-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиримидин-2-ил)-2-метилпропаналя (260 мг, 0,49 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (10 мл) добавляли BAST (547 мг, 2,47 ммоль, 5,00 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота, затем смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь оставляли при КТ и разводили EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-2'-[2-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-

ил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (195 мг, 69,90%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 548,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,11 (ддд, 1H), 6,85 (с, 1H), 6,75 (т, 1H), 5,50 (д, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,45 (д, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,11, -120,13, -122,29, -122,31, -128,77.

Стадия 3: Получение отн-3-хлор-2'-[2-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-2'-[2-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00314] Рацемат 3-хлор-2'-[2-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (135 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением отн-3-хлор-2'-[2-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 5А, 53 мг, э.и.% = 100%) и отн-3-хлор-2'-[2-(1,1-дифтор-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 5В, 50 мг, э.и.% = 100%) в виде белого твердого вещества.

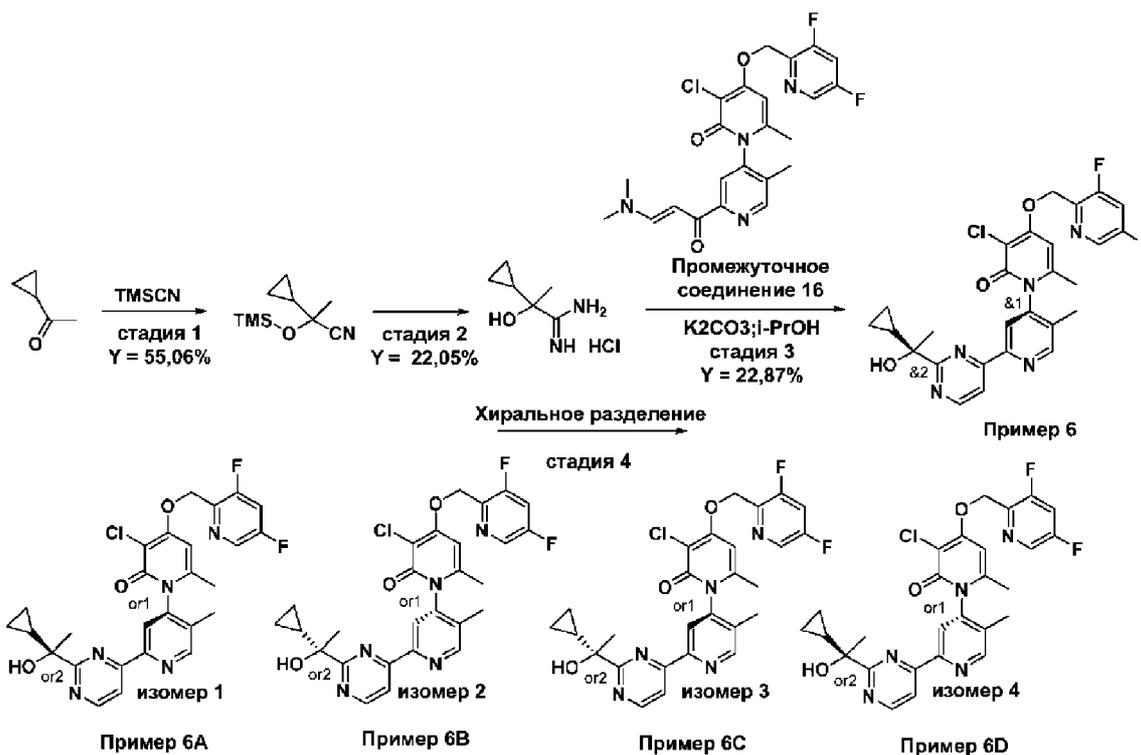
Пример 5А:

[00315] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 548,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (д, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,18–8,05 (м, 1H), 6,98–6,54 (м, 2H), 5,50 (д, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,45 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,12, -120,14, -122,29, -122,31, -128,77.

Пример 5В:

[00316] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 548,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (д, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,16–8,07 (м, 1H), 6,95–6,55 (м, 2H), 5,50 (д, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,45 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,11, -120,14, -122,28, -122,31, -128,77.

Пример 6, 6А, 6В, 6С, 6D



Стадия 1: Получение 2-циклопропил-2-[(триметилсилил)окси]пропаннитрила:

[00317] К перемешиваемому раствору циклопропилметилкетона (10,00 г, 118,90 ммоль, 1,00 экв.) и триметилсилилцианида (14,15 г, 142,60 ммоль, 1,20 экв.) в ТГФ (150 мл) добавляли ZnI₂ (1,90 г, 5,90 ммоль, 0,05 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разводили водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-циклопропил-2-[(триметилсилил)окси]пропаннитрила (12,00 г, 55,06%) в виде бесцветного масла. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 1,65 (с, 3H), 1,25–1,11 (м, 1H), 0,70–0,49 (м, 4H), 0,24 (с, 9H).

Стадия 2: Получение HCl соли метил-2-карбамидоил-2,2-диметилацетата:

[00318] К перемешиваемому раствору метил-2-циано-2,2-диметилацетата (12,00 г, 94,40 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли HCl (236 мл, 944,0 ммоль, 10,00 экв., 4M в CH₃OH) по каплям при 0 °C в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 7 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. К указанной выше смеси в CH₃OH (30,00 мл) добавляли раствор NH₃ (470 мл, 1,88 моль, 20,00 экв., 4M в CH₃OH) по каплям в течение 20 мин при 0 °C. Полученную смесь перемешивали еще в течение ночи при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Продукт осаждали добавлением EtOH (30 мл). Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали EtOH (2 x 30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с Et₂O (3 x 20 мл). Это дало HCl соль метил-2-карбамидоил-2,2-диметилацетата (3 г, 22,05%) в виде желтого полутвердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 129,3. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 5,94 (с, 1H), 1,50 (с, 3H), 1,40–1,24 (м, 1H), 0,58–0,30 (м, 4H).

Стадия 3: Получение 3-хлор-2'-[2-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00319] К перемешиваемой смеси 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (50 мг, 0,10 ммоль, 1,00 экв.) и 2-циклопропил-2-гидроксипропанамид, HCl соли (108 мг, 0,84 ммоль, 8,00 экв.) в i-PrOH (1 мл) добавляли K₂CO₃ (291 мг, 2,10 ммоль, 20,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °C в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили водой (10 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной CombiFlash хроматографией. Чистую фракцию концентрировали под вакуумом с получением 3-хлор-2'-[2-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (13,0 мг, 22,87%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 539,90. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (дд, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,78 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,26 (дд, 1H), 8,13–8,08 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,92 (д, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,98 (д, 3H), 1,56 (с, 3H), 1,43–1,36 (м, 1H), 0,48–0,37 (м, 1H), 0,41–0,29 (м, 2H), 0,17–0,11 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,13, -122,30.

Стадия 4: Получение 3-хлор-2'-[2-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-

дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она, отн-3-хлор-2'-[2-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она, отн-3-хлор-2'-[2-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она, отн-3-хлор-2'-[2-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00320] Рацемат 3-хлор-2'-[2-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (200 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением первого элюированного пика (80 мг, Пример 6А и В) и второго элюированного пика (80 мг, Пример 6С и D).

[00321] Первый элюированный пик дополнительно разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением отн-3-хлор-2'-[2-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 6А, 29,3 мг, э.и. = 95,3%) и отн-3-хлор-2'-[2-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 6В, 32,3 мг, э.и. = 98,7%) в виде белого твердого вещества.

Пример 6А:

[00322] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 539,90. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,01 (д, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,11 (тд, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,93 (с, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,57 (с, 3H), 1,42–1,36 (м, 1H), 0,49–0,46 (м, 1H), 0,41–0,37 (м, 2H), 0,13–0,12 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,13, -120,15, -122,30, -122,33.

Пример 6В:

[00323] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 540,10. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (д, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,10 (тд, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,91 (с, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,56 (с, 3H), 1,44–1,38 (м, 1H), 0,49–0,46 (м, 1H), 0,41–0,37 (м, 2H), 0,13–0,12 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,16, -122,31, -122,33.

[00324] Второй элюированный пик дополнительно разделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением отн-3-хлор-2'-[2-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 6С, 28,0 мг, э.и. = 99,5%) и отн-3-хлор-2'-[2-(1-циклопропил-1-гидроксиэтил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 6D, 28,8 мг, э.и. = 95,1%) в виде белого твердого вещества.

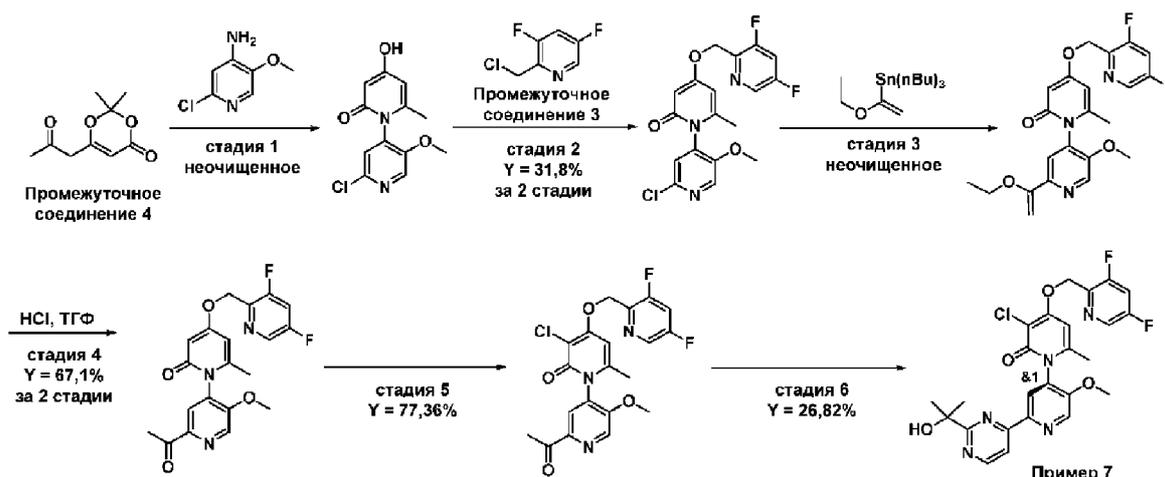
Пример 6С:

[00325] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 540,2. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (д, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,10 (тд, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,94 (с, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,56 (с, 3H), 1,42–1,35 (м, 1H), 0,48–0,44 (м, 1H), 0,40–0,38 (м, 2H), 0,13–0,12 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,16, -122,32, -122,34.

Пример 6D:

[00326] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 540,2. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (д, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,10 (тд, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,94 (с, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,56 (с, 3H), 1,44–1,38 (м, 1H), 0,50–0,48 (м, 1H), 0,39–0,34 (м, 2H), 0,13–0,12 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,16, -122,31, -122,33.

Пример 7



Стадия 1: Получение 2'-хлор-4-гидрокси-5'-метокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00327] К перемешиваемому раствору 2,2-диметил-6-(2-оксопропил)-1,3-диоксин-4-она (1,16 г, 6,31 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (17 мл) добавляли 2-хлор-5-метокси-4-аминопиридин (1,00 г, 6,31 ммоль, 1,00 экв.) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 90 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. К указанной выше смеси добавляли H₂SO₄ (0,5 мл) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 90 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. К указанной выше смеси добавляли H₂O (10 мл) при КТ. Полученную смесь фильтровали, а остаток на фильтре промывали диэтиловым эфире (2 x 10 мл). Остаток на фильтре концентрировали при пониженном давлении с получением 2'-хлор-4-гидрокси-5'-метокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (990 мг, неочищенный) в виде коричнево-желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 267,1.

Стадия 2: Получение 2'-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-метокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00328] К перемешиваемому раствору 2'-хлор-4-гидрокси-5'-метокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (990 мг, неочищенный) и 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридина (911 мг, 5,57 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли 18-краун-6 (10 мг, 0,04 ммоль, 0,01 экв.) и K₂CO₃ (1,54 г, 11,14 ммоль, 3,00 экв.) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 2'-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-метокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (790 мг, 31,8% за 2 стадии) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 394,0.

Стадия 3: Получение 4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-(1-этоксипропенил)-5'-метокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00329] К перемешиваемому раствору 2'-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-метокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (790 мг, 2,01 ммоль, 1,00 экв.) и трибутил(1-этоксипропенил)станнана (1,45 г, 4,01 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (141 мг, 0,20 ммоль, 0,10 экв.) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. Полученную смесь фильтровали, а остаток на фильтре промывали ЕА (2 x 20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[(3,5-

дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-(1-этоксиэтиленил)-5'-метокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (860 мг, неочищенный) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 430,0$.

Стадия 4: Получение 2'-ацетил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-метокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00330] К перемешиваемому раствору 4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-(1-этоксиэтиленил)-5'-метокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (860 мг, неочищенный) в ТГФ (10 мл) добавляли HCl (0,20 мл, 6,59 ммоль, 28,27 экв.) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь подщелачивали насыщенным раствором карбоната натрия. Полученную смесь экстрагировали ЕА (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), а объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 2'-ацетил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-метокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (540 мг, 67,1% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 402,0$.

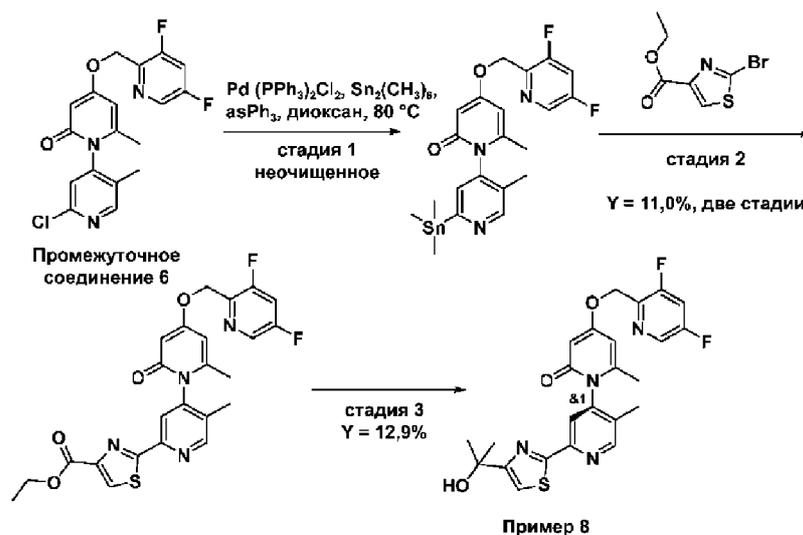
Стадия 5: Получение 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-метокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00331] К перемешиваемому раствору 2'-ацетил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-метокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (500 мг, 1,25 ммоль, 1,00 экв.) и NCS (175 мг, 1,31 ммоль, 1,05 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли 2,2-дихлоруксусную кислоту (16 мг, 0,12 ммоль, 0,10 экв.) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-метокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (420 мг, 77,36%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 436,1$. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,16–8,03 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 5,48 (д, 2H), 4,02 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 1,94 (с, 3H).

Стадия 6: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5'-метокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00332] Раствор 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-метокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (370 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА-ДМА (3 мл) перемешивали в течение 12 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. К указанной выше смеси в ДМФА (5 мл) добавляли 2-гидрокси-2-метилпропанамид гидрохлорид (353 мг, 2,55 ммоль, 3,00 экв.) и K₂CO₃ (587 мг, 4,25 ммоль, 5,00 экв.) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение еще 4 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением чистых фракций. Чистые фракции концентрировали под вакуумом, а затем лиофилизировали с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5'-метокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (120,9 мг, 26,82%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 529,90$. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,93 (д, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,10 (ддд, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,23 (с, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,53 (д, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO) δ -120,16, -122,38.

Пример 8



Стадия 1: Получение 4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-5',6-диметил-2'-(триметилстаннил)-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00333] К смеси 2'-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,10 г, 2,91 ммоль, 1,00 экв.) и гексаметилдистанна (1,14 г, 3,48 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,41 г, 0,58 ммоль, 0,20 экв.) и AsPh₃ (0,18 г, 0,58 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Смесь использовали непосредственно на следующей стадии. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 508,1.

Стадия 2: Получение 2-(4-бром-2-хлор-3-фтор-5-метилфеноксиметил)-3,5-дифторпиридина:

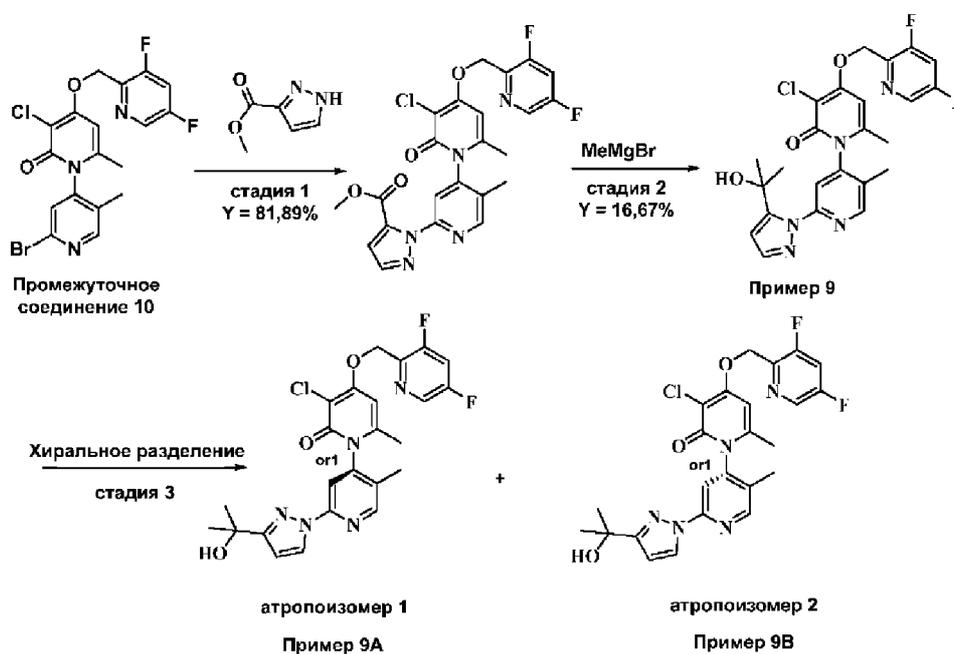
[00334] К реакционной смеси с последней стадии добавляли этил-2-бромтиазол-4-карбоксилат (680 мг, 2,91 ммоль, 1,00 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,41 г, 0,58 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь сначала очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением неочищенного продукта (300 мг). Неочищенный продукт (300 мг) дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, а чистые фракции концентрировали с получением этил-2-{4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2,5'-диметил-6-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксилата (160 мг, 11,0%, две стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 499,0.

Стадия 3: Получение 4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00335] К смеси этил-2-{4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2,5'-диметил-6-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-1,3-тиазол-4-карбоксилата (160 мг, 0,32 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли CH₃MgBr в ТГФ (1,0 мл, 0,96 ммоль, 3,00 экв., 1М) по кашлям при 0 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили MeOH (1 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток непосредственно очищали препаративной ВЭЖХ, а чистые фракции концентрировали и лиофилизировали с получением 4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,3-тиазол-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (20 мг, 12,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 485,0. ¹H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-d₆) δ 8,68 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,11-8,06 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 6,16 (д, 1H), 6,05 (д, 1H), 5,26 (с, 2H), 5,22 (с, 1H), 2,06 (с, 3H), 1,88 (с, 3H), 1,50 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ-120,29, -122,43.

Пример 9, 9А, 9В



Стадия 1: Получение метил-1-(3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-5',6-диметил-2-оксо-2Н-[1,4'-бипиридин]-2'-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата:

[00336] К перемешиваемому раствору 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (200 мг, 0,44 ммоль, 1,00 экв.) и метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (110 мг, 0,88 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли K₂CO₃ (121 мг, 0,88 ммоль, 2,00 экв.), CuI (17 мг, 0,09 ммоль, 0,20 экв.) и N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (25 мг, 0,18 ммоль, 0,40 экв.) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь непосредственно очищали обращенно-фазной CombiFlash хроматографией. Чистые фракции концентрировали под вакуумом с получением метил-1-(3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-5',6-диметил-2-оксо-2Н-[1,4'-бипиридин]-2'-ил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата (180 мг, 81,89%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 502,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,76 (д, 1H), 8,67–8,58 (м, 2H), 8,14–8,05 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,05 (д, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 2,00 (с, 3H).

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00337] К перемешиваемому раствору метил-1-(3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил)пиразол-3-карбоксилата (150 мг, 0,30 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (8 мл) добавляли MeMgBr (3 мл, 2,99 ммоль, 10,00 экв., 1М в ТГФ) по каплям при -30 °С в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали до КТ и перемешивали в течение 30 мин в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) при комнатной температуре. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ. Чистые фракции концентрировали под вакуумом, а затем лиофилизировали с получением 3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она (25 мг, 16,67%) в виде белого твердого вещества.

ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 502,14 ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,61 (д, 1H), 8,57–8,49 (м, 2H), 8,14–8,05 (м, 1H), 7,79 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,57 (д, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,11 (с, 1H), 2,01 (д, 6H), 1,48 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,15, -122,32.

Стадия 3: Получение отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси)-2'-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси)-2'-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00338] Рацемат 3-хлор-4-((3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси)-2'-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она (80 мг) разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ. Чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси)-2'-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 9А, 34 мг, э.и. = 100%) и отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси)-2'-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 9В, 32,9 мг, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества.

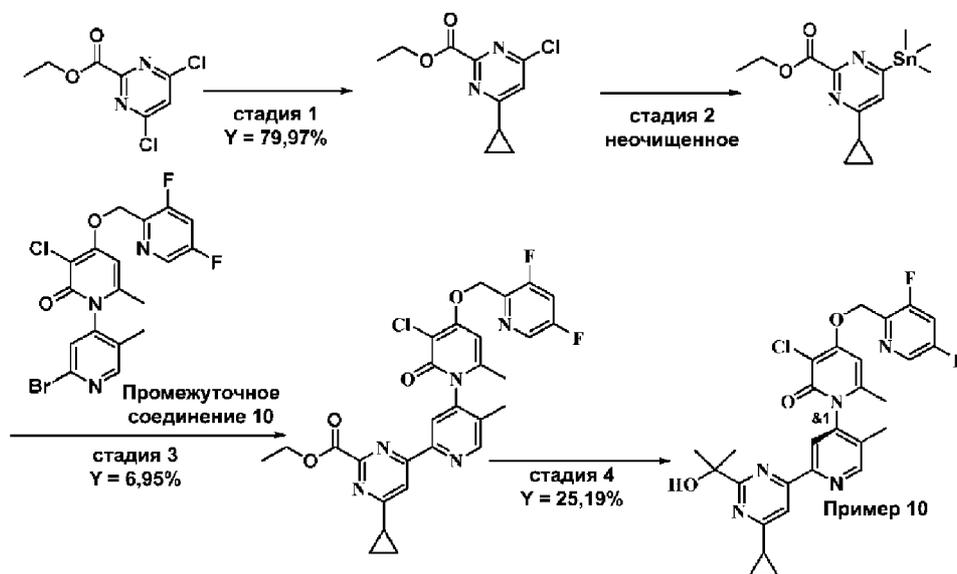
Пример 9А:

[00339] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 502,2. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (д, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,14–8,08 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,56 (д, 1H), 5,48 (д, 2H), 5,09 (с, 1H), 2,01 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,48 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,15, -120,17, -120,34, -122,37.

Пример 9В:

[00340] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 502,2. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (д, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,14–8,08 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,56 (д, 1H), 5,48 (д, 2H), 5,09 (с, 1H), 2,01 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,48 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,15, -120,17, -120,34, -122,37.

Пример 10



Стадия 1: Получение этил-4-хлор-6-циклопропилпиримидин-2-карбоксилата:

[00341] К перемешиваемому раствору этил-4,6-дихлорпиримидин-2-карбоксилата (500 мг, 2,262 ммоль, 1,00 экв.) и циклопропилбороновой кислоты (194,30 мг, 2,262 ммоль, 1 экв.) в толуоле (5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (37,48 мг, 0,068 ммоль, 0,03 экв.) и Cs₂CO₃ (1474,03 мг, 4,524 ммоль, 2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь разводили водой (2 мл).

Водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-4-хлор-6-циклопропилпиримидин-2-карбоксилата (410 мг, 79,97%) в виде желтого масла.

МС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 227,0

Стадия 2: Получение этил-4-циклопропил-6-(триметилстаннил)пиримидин-2-карбоксилата:

[00342] К перемешиваемому раствору этил-4-хлор-6-циклопропилпиримидин-2-карбоксилата (400 мг, 1,765 ммоль, 1,00 экв.) и Sn₂Me₆ (636,01 мг, 1,942 ммоль, 1,10 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (247,74 мг, 0,353 ммоль, 0,2 экв.) и AsPh₃ (162,13 мг, 0,529 ммоль, 0,3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. МС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 357,0

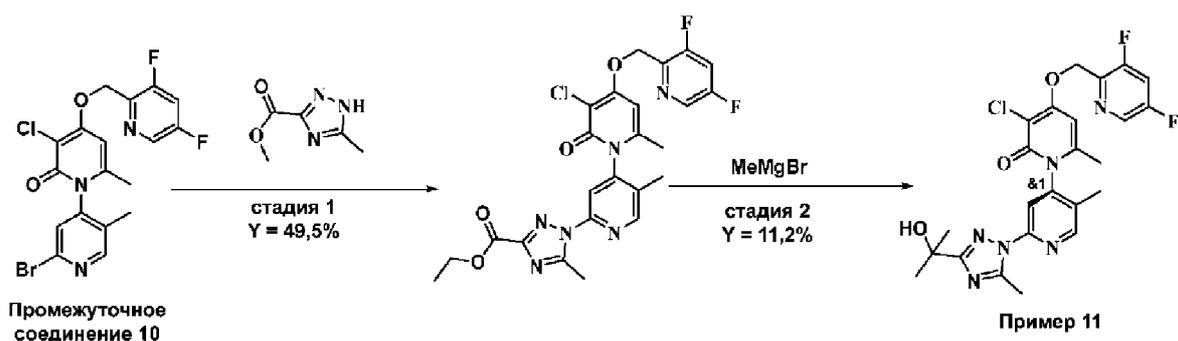
Стадия 3: Получение этил-4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-6-циклопропилпиримидин-2-карбоксилата:

[00343] К перемешиваемому раствору этил-4-циклопропил-6-(триметилстаннил)пиримидин-2-карбоксилата (630 мг, 1,775 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (405,19 мг, 0,887 ммоль, 0,50 экв.) и AsPh₃ (108,68 мг, 0,355 ммоль, 0,2 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (373,66 мг, 0,532 ммоль, 0,3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 дней при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь разводили водой (5 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (PE / EA 1:1) с получением этил-4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-6-циклопропилпиримидин-2-карбоксилата (70 мг, 6,95%) в виде желтого твердого вещества. МС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 568,3

Стадия 4: Получение 3-хлор-2'-[6-циклопропил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она;

[00344] К перемешиваемому раствору этил-4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-6-циклопропилпиримидин-2-карбоксилата (70 мг, 0,123 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли MeMgBr (44,09 мг, 0,369 ммоль, 3 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 5 мл). После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (60 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-2'-[6-циклопропил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (17,2 мг, 25,19%) в виде белого твердого вещества. МС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 554,1 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,84 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,10 (т, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,58–5,41 (м, 2H), 5,14 (с, 1H), 2,38–2,25 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,18 - 1,08 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,10, -120,13, -122,24, -122,27.

Пример 11



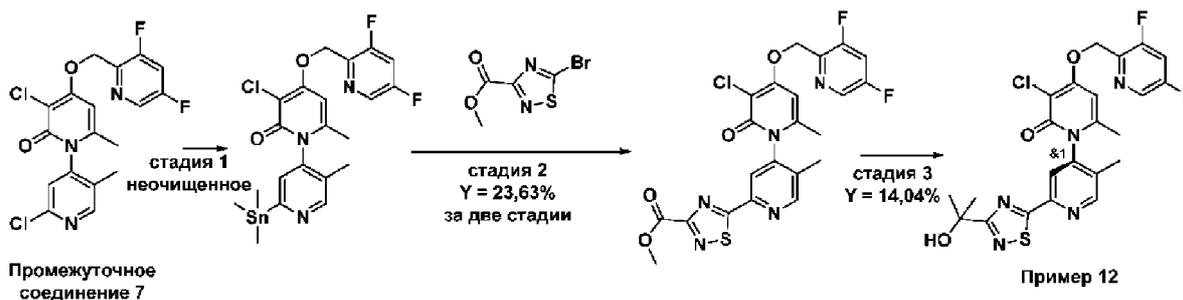
Стадия 1: Получение этил-1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-5-метил-1,2,4-триазол-3-карбоксилата:

[00345] Смесь 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (400 мг, 0,876 ммоль, 1,00 экв.), этил-5-метил-1Н-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (271,8 мг, 1,752 ммоль, 2 экв.), K_2CO_3 (242,12 мг, 1,752 ммоль, 2 экв.), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (249,18 мг, 1,752 ммоль, 2,00 экв.) и CuI (41,7 мг, 0,220 ммоль, 0,25 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь выливали в 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали $EtOAc$ (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-5-метил-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (240 мг, $\gamma = 49,03\%$) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 531,1$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,72 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,10 (т, 1H), 7,96 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,35 (к, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,32 (т, 3H).

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-1,2,4-триазол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00346] К перемешиваемому раствору этил-1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-5-метил-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (200 мг, 0,377 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли бром(метил)магний (3,77 мл, 10 экв., 1М в ТГФ) по каплям при -30 °С в атмосфере N_2 . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 . За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали $EtOAc$ (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-1,2,4-триазол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (22,4 мг, $\gamma = 11,2\%$) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 517,25$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,66 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,14-8,07 (м, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,15 (с, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,51 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO$) δ -120,127, -120,151, -122,289, -122,313.

Пример 12



Стадия 1: Получение 3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-5',6-диметил-2'-(триметилстанил)-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00347] К раствору 2',3-дихлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (500 мг, 1,213 ммоль, 1,00 экв.) и гексаметилдистаннана (476,88 мг, 1,456 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (170,27 мг, 0,243 ммоль, 0,2 экв.) и AsPh_3 (74,29 мг, 0,243 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 542,1$.

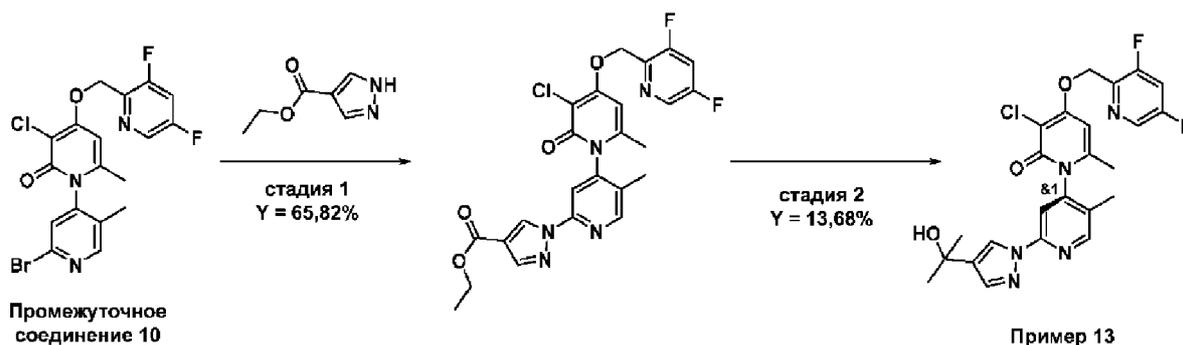
Стадия 2: Получение метил-5-(3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-5',6-диметил-2-оксо-2H-[1,4'-бипиридин]-2'-ил)-1,2,4-тиадиазол-3-карбоксилата:

[00348] Метил-5-бром-1,2,4-тиадиазол-3-карбоксилат (136,16 мг, 0,611 ммоль, 0,50 экв.), CuI (232,52 мг, 1,221 ммоль, 1 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (171,39 мг, 0,244 ммоль, 0,2 экв.) добавляли к реакционному раствору (предположительно выход 100%), указанному на предыдущей стадии, при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-5-(3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-5',6-диметил-2-оксо-2H-[1,4'-бипиридин]-2'-ил)-1,2,4-тиадиазол-3-карбоксилата (150 мг, 23,63%, за две стадии) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 520,0$.

Стадия 3: Получение 3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00349] К перемешиваемому раствору метил-5-(3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-5',6-диметил-2-оксо-2H-[1,4'-бипиридин]-2'-ил)-1,2,4-тиадиазол-3-карбоксилата (150 мг, 0,289 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли CH_3MgBr (0,58 мл, 0,578 ммоль, 2 экв., 1 М в ТГФ) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (5 мл) при 0 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением неочищенного продукта (50 мг). Неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,2,4-тиадиазол-5-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она (21,3 мг, 14,04%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 520,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,85 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,11 (тд, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,46 (с, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,61 (с, 3H), 1,60 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,31, -122,33.

Пример 13



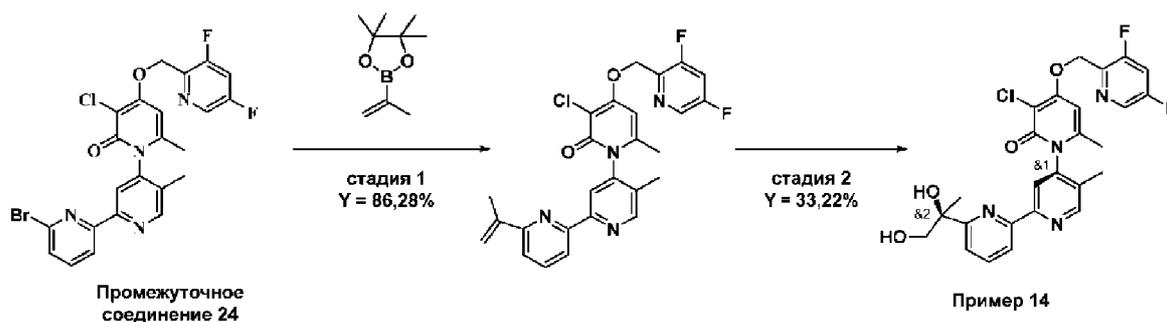
Стадия 1: Получение этил-1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-4-карбоксилата:

[00350] К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (300 мг, 0,766 ммоль, 1 экв.), этил-1H-пиразол-4-карбоксилата (215 мг, 1,534 ммоль, 2,00 экв.), K_2CO_3 (212 мг, 1,534 ммоль, 2,00 экв.) и CuI (36,5 мг, 0,192 ммоль, 0,25 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (218 мг, 1,533 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-4-карбоксилата (260 мг, 65,82%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 516,1$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,03 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,14-8,06 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,50-5,57 (м, 2H), 4,28 (к, 2H), 2,05 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,32 (т, 3H).

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00351] В трехгорлую круглодонную колбу добавляли этил-1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-4-карбоксилат (200 мг, 0,388 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл). После замены на азот температуру реакционной системы снизили до -10 °С. К указанной выше смеси добавляли $MeMgBr$ (4 мл, 34,719 ммоль, 10 экв.) по каплям при -10 °С. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[4-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (28,4 мг, 13,68%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 502,10$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,60 (д, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,44 (д, 1H), 8,15-8,05 (м, 1H), 7,82-7,74 (м, 2H), 6,82-6,77 (м, 1H), 5,48 (д, 2H), 5,05 (с, 1H), 2,06-1,96 (м, 6H), 1,47 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, $DMCO$) δ -120,13, -120,15, -122,32, -122,34.

Пример 14



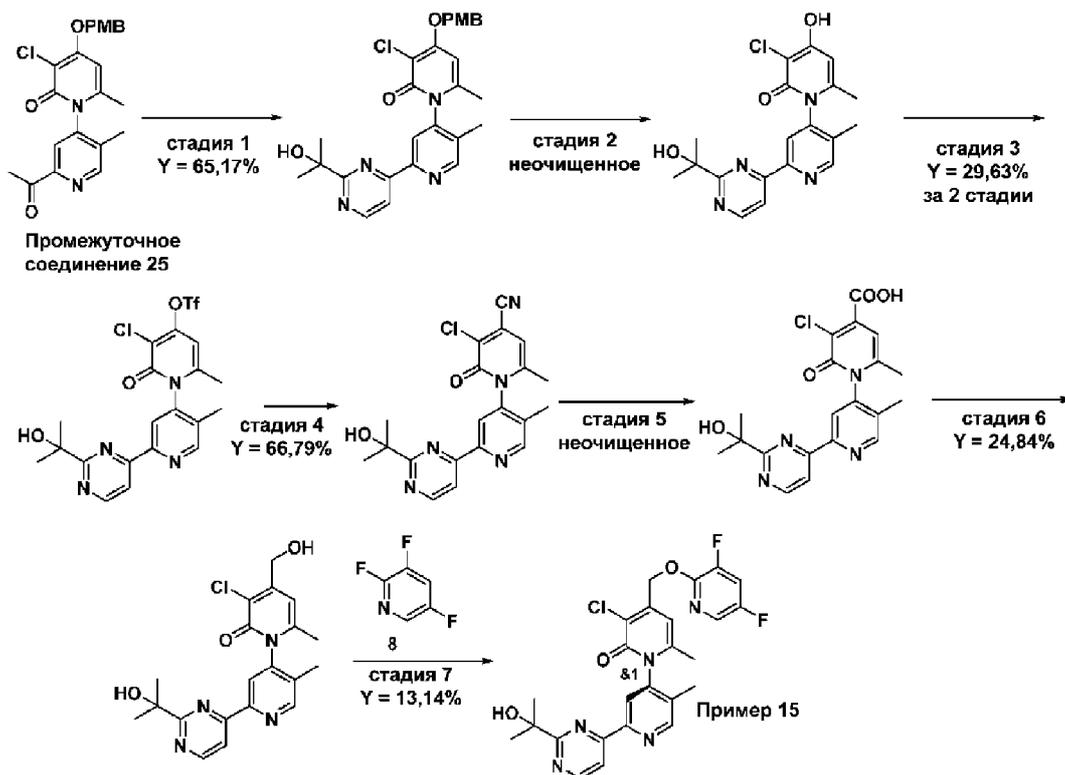
Стадия 1: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-[6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил]-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00352] К перемешиваемому раствору 2'-(6-бромпиридин-2-ил)-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (150 мг, 0,281 ммоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (70,84 мг, 0,422 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляли CsF (85,38 мг, 0,562 ммоль, 2 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (64,95 мг, 0,056 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (водн.) (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (PE / EA 1:1) с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-[6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил]-[1,4'-бипиридин]-2-она (200 мг, 86,28%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 495,2.

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00353] К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-[6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил]-[1,4'-бипиридин]-2-она (200 мг, 0,242 ммоль, 1 экв., 60%) и NMO (56,81 мг, 0,485 ммоль, 2,00 экв.) в ТГФ (3 мл) и t-BuOH (1 мл) добавляли K₂OsO₄·2H₂O (44,67 мг, 0,121 ммоль, 0,50 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь фильтровали; остаток на фильтре промывали ТГФ (2 x 3 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией. Это дало 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (42,6 мг, 33,22%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 529,10. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,67 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,20-5,16 (м, 1H), 4,59-4,55 (м, 1H), 3,69-3,48 (м, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,43 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO) δ -120,12, -120,14, -122,33, -122,35.

Пример 15



Стадия 1: Получение 3-хлор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00354] К перемешиваемому раствору 2'-ацетил-3-хлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (2 г, 4,84 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА-ДМА (30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. К перемешиваемому раствору указанной выше смеси добавляли K_2CO_3 (3,35 г, 24,22 ммоль, 5 экв.) и 2-гидрокси-2-метилпропанамид гидрохлорид (2,01 г, 14,53 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (30 мл) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 3-хлор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,6 г, 65,17%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 507,1$.

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-гидрокси-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00355] К перемешиваемому раствору 3-хлор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,6 г, 3,16 ммоль, 1,00 экв.) и ТФУ (5 мл, 67,32 ммоль, 21,33 экв.) в ДХМ (10 мл) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали растиранием с диэтиловым эфиром (10 мл) с получением 3-хлор-4-гидрокси-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1 г, желтое полутвердое вещество, соль ТФУ). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 387,0$.

Стадия 3: Получение 3-хлор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-4-илтрифторметансульфоната:

[00356] К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-гидрокси-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1 г, предположительно выход 100%, 2,58 ммоль, 1,00 экв.), лутидина (415,6 мг, 3,88 ммоль, 1,5 экв.) и DMAP (31,6 мг, 0,26 ммоль, 0,1 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли Tf₂O (948,2 мг, 3,36 ммоль, 1,3 экв.) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при КТ в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 3-хлор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-4-илтрифторметансульфоната (486 мг, 29,63% за 2 стадии) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [М+Н]⁺ = 519,0.

Стадия 4: Получение 2-{3-хлор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-4-ил}ацетонитрила:

[00357] К перемешиваемому раствору 3-хлор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-4-ил трифторметансульфоната (360 мг, 0,69 ммоль, 1,00 экв.) и Zn(CN)₂ (48,89 мг, 0,42 ммоль, 0,6 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (80,17 мг, 0,07 ммоль, 0,1 экв.) при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 2-{3-хлор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-4-ил}ацетонитрила (190 мг, 66,79%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [М+Н]⁺ = 396,0.

Стадия 5: Получение 3-хлор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-4-карбоновой кислоты:

[00358] К перемешиваемому раствору 3-хлор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-4-карбонитрила (190 мг, 0,48 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли NaOH (96 мг, 2,40 ммоль, 5,00 экв.) в при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при 100 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь подкисляли, используя лимонную кислоту. Полученную смесь разводили EA (3 x 50 мл). Полученную смесь промывали NaCl водн. (50 мл). Органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-4-карбоновой кислоты (290 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества, использовали без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [М+Н]⁺ = 415,1.

Стадия 6: Получение 3-хлор-4-(гидроксиметил)-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

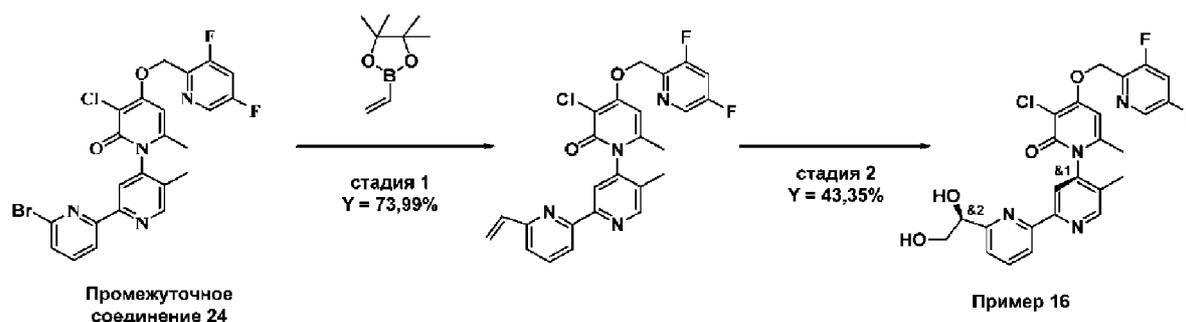
[00359] К перемешиваемому раствору 3-хлор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-4-карбоновой кислоты (250 мг, 0,603 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли CDI (117,26 мг, 0,724 ммоль, 1,20 экв.) порциями при КТ в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ. Указанную выше смесь добавляли к раствору NaBH₄ (68,40 мг, 1,809 ммоль, 3,00 экв.) в ТГФ (10 мл) и H₂O (4 мл) по каплям в течение 5 мин при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при КТ. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. NaHCO₃ (20 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией с получением 3-хлор-4-(гидроксиметил)-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (60 мг, 24,84%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [М+Н]⁺ = 401,1. ¹H ЯМР (400 МГц,

ДМСО-d₆) δ 8,98 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,74–5,65 (м, 1H), 5,26 (с, 1H), 4,60–4,50 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,52 (с, 3H).

Стадия 7: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)окси]метил}-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00360] Смесь 3-хлор-4-(гидроксиметил)-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (40 мг, 0,100 ммоль, 1 экв.), 2,3,5-трифторпиридина (26,56 мг, 0,200 ммоль, 2 экв.) и Cs₂CO₃ (97,54 мг, 0,300 ммоль, 3 экв.) в диоксане (4 мл) перемешивали в течение 5 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь разводили ЕА (50 мл). Полученную смесь промывали 2 x 50 мл NaCl (водн.). Органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)окси]метил}-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (7 мг, 13,14%) в виде серого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [М+Н]⁺ = 514,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,98 (дд, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,31–8,21 (м, 1H), 8,13 (д, 1H), 8,07 (дд, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,60–5,43 (м, 2H), 5,26 (с, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,52 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -133,74, -134,05.

Пример 16



Стадия 1: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-(6-этилпиридин-2-ил)-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00361] К перемешиваемой смеси 2'-(6-бромпиридин-2-ил)-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (150 мг, 0,281 ммоль, 1 экв.), K₂CO₃ (77,68 мг, 0,562 ммоль, 2 экв.) и 2-этил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (86,57 мг, 0,562 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (2,5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂-CH₂Cl₂ (22,89 мг, 0,028 ммоль, 0,1 экв.) при комнатной температуре.

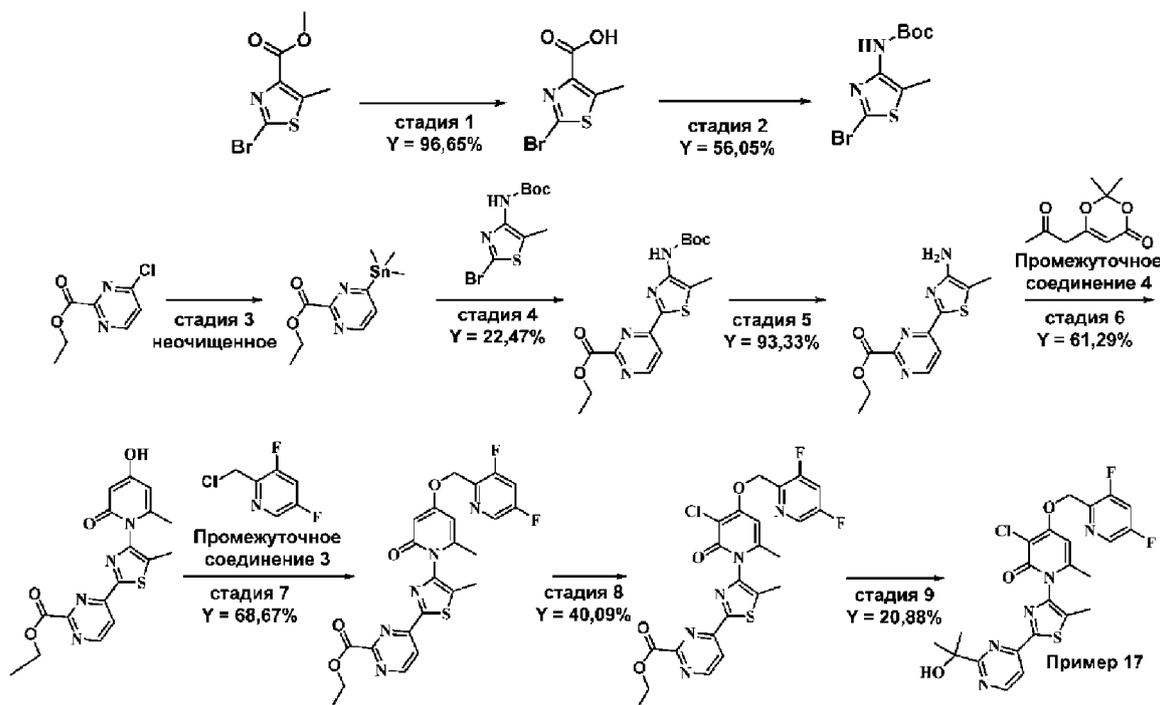
Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной CombiFlash хроматографией с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-(6-этилпиридин-2-ил)-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (100 мг, 73,99%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [М+Н]⁺ = 481,12. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,79 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 8,30 (д, 1H), 8,15–8,05 (м, 1H), 8,00–7,91 (м, 1H), 7,60–7,53 (м, 1H), 6,94–6,85 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,47–6,37 (м, 1H), 5,56–5,45 (м, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,98 (с, 3H).

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(1,2-дигидроксиэтил)пиридин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00362] К перемешиваемой смеси NMO (48,72 мг, 0,416 ммоль, 2 экв.) и 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-(6-этилпиридин-2-ил)-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (100 мг, 0,208 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (1,5 мл) и *t*-BuOH (0,5 мл) добавляли K₂OsO₄·2H₂O (38,31 мг, 0,104 ммоль, 0,5 экв.) при комнатной температуре

в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором тиосульфата натрия (водн.) (40 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (100 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(1,2-дигидроксиэтил)пиридин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (46,6 мг, 43,35%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 515,12. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,32–8,22 (м, 2H), 8,15–8,06 (м, 1H), 7,94 (т, 1H), 7,54 (д, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,44 (т, 1H), 4,72–4,58 (м, 2H), 3,81–3,68 (м, 1H), 3,62–3,48 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,98 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,136, -120,154, -122,345, -122,364.

Пример 17



Стадия 1: Получение 2-бром-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты:

[00363] К перемешиваемому раствору метил-2-бром-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоксилата (5,5 г, 23,297 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (25 мл) добавляли LiOH (1,12 г, 46,768 ммоль, 2,01 экв.) в воде (25 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 50 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь подкисляли до pH 4 с помощью конц. HCl. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (5 г, 96,65%) в виде красного твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 221,9. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,17 (с, 1H), 2,67 (с, 3H).

Стадия 2: Получение трет-бутил-N-(2-бром-5-метил-1,3-тиазол-4-ил)карбамата

[00364] К перемешиваемому раствору 2-бром-5-метил-1,3-тиазол-4-карбоновой кислоты (5 г, 22,516 ммоль, 1,00 экв.) и 2-метилпропан-2-ола (16,69 г, 225,160 ммоль, 10,00 экв.) в 1,2-диметоксиэтаноле (50 мл) добавляли DPPA (6,82 г, 24,768 ммоль, 1,1 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 90 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь

разводили EA (100 мл). Полученную смесь промывали водой (3 x 100 мл) и NaCl (водн.) (100 мл), смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением трет-бутил-N-(2-бром-5-метил-1,3-тиазол-4-ил)карбамата (3,7 г, 56,05%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H-56]⁺ = 238,9. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,07 (с, 1H), 2,19 (д, 3H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 3: Получение этил-4-(триметилстаннил)пиримидин-2-карбоксилата:

[00365] К перемешиваемому раствору этил-4-хлорпиримидин-2-карбоксилата (1,5 г, 8,039 ммоль, 1,00 экв.) и Sn₂Me₆ (6,58 г, 20,084 ммоль, 2,50 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,69 г, 2,412 ммоль, 0,30 экв.) и AsPh₃ (0,49 г, 1,608 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь разводили EA (100 мл) и промывали 5 x 100 мл воды и NaCl (водн.) (100 мл) сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 317,0

Стадия 4: Получение 4-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метил-1,3-тиазол-2-ил}пиримидин-2-карбоксилата:

[00366] К перемешиваемому раствору этил-4-(триметилстаннил)пиримидин-2-карбоксилата (2,5 г, 7,938 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутил-N-(2-бром-5-метил-1,3-тиазол-4-ил)карбамата (1,86 г, 6,350 ммоль, 0,8 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли CuI (1,51 г, 7,938 ммоль, 1 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,11 г, 1,588 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь распределяли между EA (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой экстрагировали EtOAc (2 x 200 мл), полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-4-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метил-1,3-тиазол-2-ил}пиримидин-2-карбоксилата (650 мг, 22,47%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H-56]⁺ = 309,1.

Стадия 5: Получение этил-4-(4-амино-5-метил-1,3-тиазол-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата:

[00367] К перемешиваемому раствору этил-4-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-5-метил-1,3-тиазол-2-ил}пиримидин-2-карбоксилата (650 мг, 1,784 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (2 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь разводили EA (100 мл). Полученную смесь промывали водой (3 x 100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением этил-4-(4-амино-5-метил-1,3-тиазол-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата (440 мг, 93,33%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 265,1.

Стадия 6: Получение этил-4-[4-(4-гидрокси-2-метил-6-оксопиридин-1-ил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ил]пиримидин-2-карбоксилата:

[00368] Раствор этил-4-(4-амино-5-метил-1,3-тиазол-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата (440 мг, 1,665 ммоль, 1 экв.) и 2,2-диметил-6-(2-оксопропил)-1,3-диоксин-4-она (613,27 мг, 3,330 ммоль, 2 экв.) в диоксане (5 мл) перемешивали в течение 3 ч при 90 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. К указанной выше смеси по каплям добавляли

H₂SO₄ (163,28 мг, 1,665 ммоль, 1 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при 90 °С. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС.

Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученной смеси добавляли H₂O (25 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали Et₂O (3 x 50 мл). Это дало этил-4-[4-(4-гидрокси-2-метил-6-оксопиридин-1-ил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ил]пиримидин-2-карбоксилат (380 мг, 61,29%) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 7: Получение этил-4-(4-{4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2-метил-6-оксопиридин-1-ил}-5-метил-1,3-тиазол-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата:

[00369] К перемешиваемому раствору этил-4-[4-(4-гидрокси-2-метил-6-оксопиридин-1-ил)-5-метил-1,3-тиазол-2-ил]пиримидин-2-карбоксилата (380 мг, 1,020 ммоль, 1 экв.) и 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридина (417,22 мг, 2,550 ммоль, 2,5 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли 18-краун-6 (80,91 мг, 0,306 ммоль, 0,3 экв.) и K₂CO₃ (423,08 мг, 3,060 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь распределяли между EA (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой промывали водой (200 мл), а затем сушили над Na₂SO₄. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-4-(4-{4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2-метил-6-оксопиридин-1-ил}-5-метил-1,3-тиазол-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата (350 мг, 68,67%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 500,1.

Стадия 8: Получение этил-4-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-5-метил-1,3-тиазол-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата:

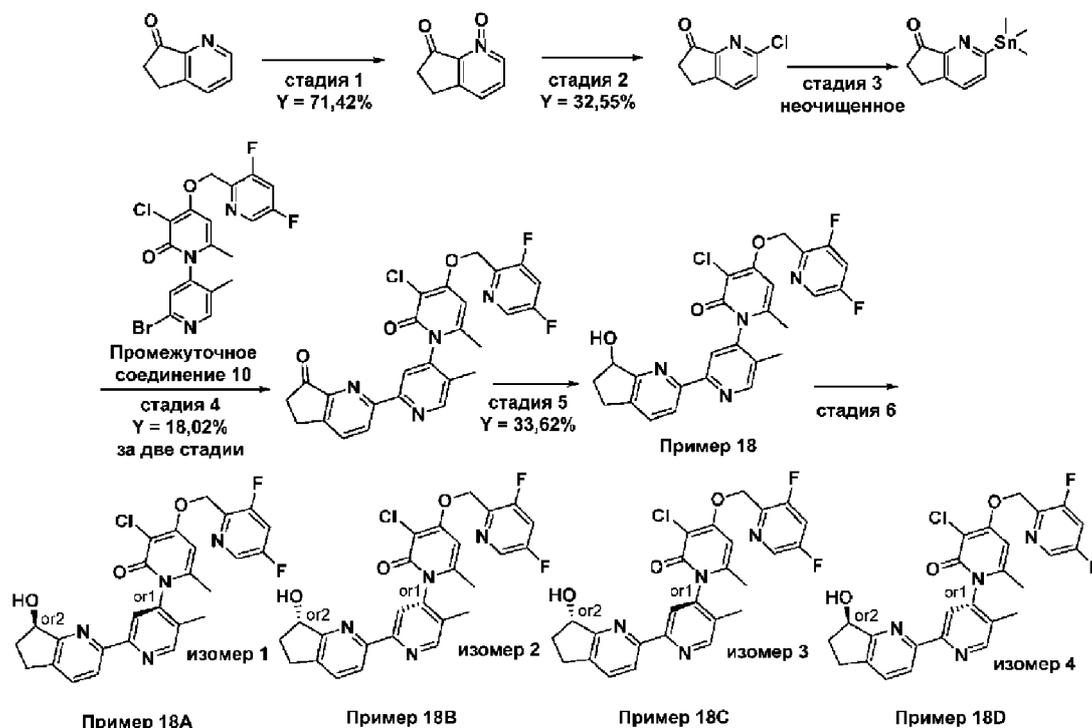
[00370] К перемешиваемому раствору этил-4-(4-{4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2-метил-6-оксопиридин-1-ил}-5-метил-1,3-тиазол-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата (350 мг, 0,701 ммоль, 1 экв.) и NCS (121,64 мг, 0,911 ммоль, 1,3 экв.) в ИПС (5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между EA (10 мл) и водой (10 мл). Органический слой экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (300 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением этил-4-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-5-метил-1,3-тиазол-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата (150 мг, 40,09%) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 534,1. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,11 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,21 (д, 1H), 8,18–8,04 (м, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,52 (д, 2H), 4,44 (к, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,38 (т, 3H).

Стадия 9: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-{2-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5-метил-1,3-тиазол-4-ил}-6-метилпиридин-2-она:

[00371] К перемешиваемому раствору этил-4-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-5-метил-1,3-тиазол-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата (150 мг, 0,281 ммоль, 1 экв.) в ТГФ добавляли MeMgBr (335,00 мг, 2,810 ммоль, 10 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили MeOH при 0 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (150 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-{2-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5-метил-1,3-тиазол-4-ил}-6-метилпиридин-2-

она (30,5 мг, 20,88%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 520,1$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,97 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,17–8,04 (м, 1H), 7,89 (д, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,52 (д, 2H), 5,17 (с, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,05 (д, 3H), 1,57 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,21, -120,24, -122,44, -122,46.

Пример 18А, 18В, 18С, 18D



Стадия 1: Получение 5Н,6Н-лямбда5-циклопента[в]пиридин-1,7-диона:

[00372] К перемешиваемому раствору 5Н,6Н-циклопента[в]пиридин-7-она (5 г, 37,552 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (150 мл) добавляли м-ХПБК (12,96 г, 75,104 ммоль, 2,00 экв.) порциями при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 5Н,6Н-лямбда5-циклопента[в]пиридин-1,7-диона (4 г, 71,42%) в виде черного твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 150,1$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,17 (д, 1H), 7,55 (т, 1H), 7,44 (д, 1H), 3,02 (т, 2H), 2,64 (т, 2H).

Стадия 2: Получение 2-хлор-5Н,6Н-циклопента[в]пиридин-7-она:

[00373] К перемешиваемому раствору 5Н,6Н-лямбда5-циклопента[в]пиридин-1,7-диона (3,5 г, 23,466 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (80 мл) добавляли $POCl_3$ (17,99 г, 117,330 ммоль, 5 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли нагреваться до КТ. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-хлор-5Н,6Н-циклопента[в]пиридин-7-она (1,28 г, 32,55%) в виде черного твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 168,0$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,15 (д, 1H), 7,72 (д, 1H), 3,09 (т, 2H), 2,71(т, 2H).

Стадия 3: Получение 2-(триметилстанил)-5Н,6Н-циклопента[в]пиридин-7-она:

[00374] Смесь 2-хлор-5Н,6Н-циклопента[в]пиридин-7-она (250 мг, 1,492 ммоль, 1 экв.), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (209,41 мг, 0,298 ммоль, 0,20 экв.), $AsPh_3$ (91,36 мг, 0,298 ммоль, 0,2 экв.) и Sn_2Me_6 (488,74 мг, 1,492 ммоль, 1 экв.) в диоксане (8 мл) перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с

помощью ЖХМС. Полученную смесь использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 298,0.

Стадия 4: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-{7-оксо-5Н,6Н-циклопента[b]пиридин-2-ил}-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00375] 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (328,67 мг, 0,719 ммоль, 0,6 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (168,39 мг, 0,240 ммоль, 0,20 экв.) и CuI (228,44 мг, 1,199 ммоль, 1 экв.) добавляли к реакционному раствору, указанному на предыдущей стадии, при комнатной температуре.

Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли нагреваться до КТ. Полученную смесь разводили ЕА (200 мл), промывали 3 x 150 мл насыщ. NaHCO₃ (водн.). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. И очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-{7-оксо-5Н,6Н-циклопента[b]пиридин-2-ил}-[1,4'-бипиридин]-2-она (110 мг, 18,02%, за две стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 508,8. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,71 (с, 1H), 8,68 (д, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,39–7,31 (м, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 3,22 (т, 2H), 2,84 (т, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,01 (с, 3H).

Стадия 5: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-{7-гидрокси-5Н,6Н,7Н-циклопента[b]пиридин-2-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00376] К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-{7-оксо-5Н,6Н-циклопента[b]пиридин-2-ил}-[1,4'-бипиридин]-2-она (400 мг, 0,786 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли NaBH₄ (59,47 мг, 1,572 ммоль, 2 экв.) порциями при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-{7-гидрокси-5Н,6Н,7Н-циклопента[b]пиридин-2-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (135 мг, 33,62%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 510,8.

Стадия 6: Получение отн-(R)-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-2-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она, отн-(R)-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-2-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-(R)-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(7-гидрокси-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-2-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00377] 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-{7-гидрокси-5Н,6Н,7Н-циклопента[b]пиридин-2-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (135 мг, 0,264 ммоль, 1 экв.) выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 2 пиков. Первый пик (53 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением Примера 18А (18,3 мг) и Примера 18В (16,9 мг) в виде белого твердого вещества. Второй пик (45 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением Примера 18С (14,1 мг) и Примера 18D (14,3 мг) в виде белого твердого вещества.

Пример 18А:

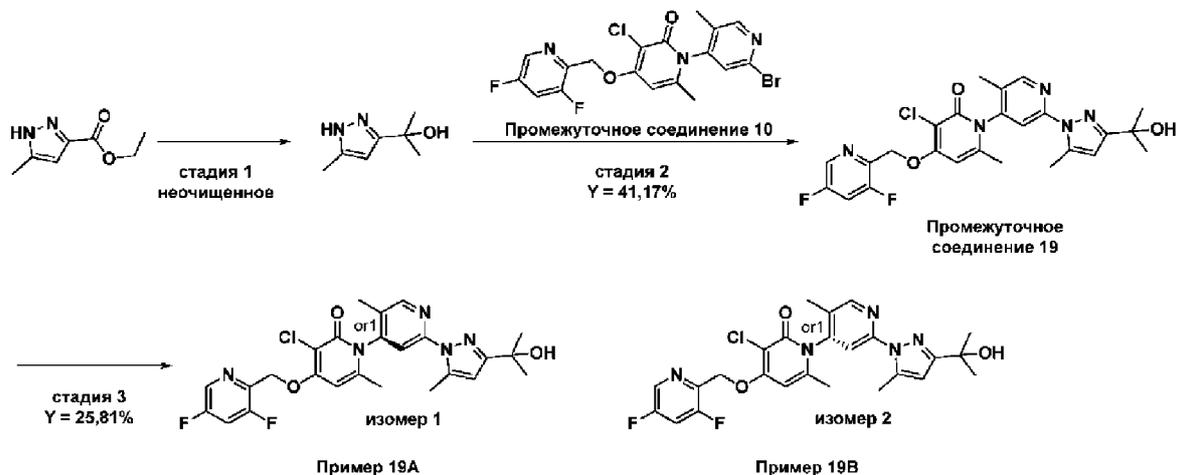
[00378] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 510,80. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,15–8,01 (м, 1H), 7,82 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,42 (д, 1H), 5,07–4,93 (м, 1H), 3,05–2,91 (м, 1H), 2,88–2,71 (м, 1H), 2,45–2,33 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,91–1,78 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,15, -120,17, -122,34, -122,36.

[00379] Пример 18В: ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 510,85. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,13–8,02 (м, 1H), 7,82 (д, 1H), 6,79 (д, 1H), 5,49 (д, 2H), 5,41 (д, 1H), 5,06–4,92 (м, 1H), 3,04–2,93 (м, 1H), 2,87–2,74 (м, 1H), 2,46–2,34 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,91–1,79 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,15, -120,17, -122,36, -122,37.

[00380] Пример 18С: ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 510,85. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,13–8,05 (м, 1H), 7,82 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,49 (д, 2H), 5,37 (д, 1H), 5,02–4,93 (м, 1H), 3,06–2,94 (м, 1H), 2,85–2,73 (м, 1H), 2,45–2,33 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,93–1,82 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,16, -122,34, -122,36.

[00381] Пример 18D: ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 510,85. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,13–8,06 (м, 1H), 7,83 (д, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,49 (д, 2H), 5,39 (д, 1H), 5,02–4,93 (м, 1H), 3,06–2,94 (м, 1H), 2,85–2,73 (м, 1H), 2,45–2,33 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,91–1,86 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,12, -120,15, -122,31, -122,33.

Пример 19А, 19В



Стадия 1: Получение 2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пропан-2-ола:

[00382] К перемешиваемому раствору этил-5-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (3 г, 19,459 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли MeMgBr (97,30 мл, 97,295 ммоль, 5 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота.

[00383] За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) при 0 °С, экстрагировали EtOAc (3 x 1 л), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт 2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пропан-2-ол (2,9 г, 88,24%) использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 141,09.

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00384] К перемешиваемой смеси 2-(5-метил-1H-пиразол-3-ил)пропан-2-ола (184,18 мг, 1,314 ммоль, 2 экв.), K₂CO₃ (181,58 мг, 1,314 ммоль, 2 экв.) и 2'-бром-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (300 мг, 0,657 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли (1S,2S)-N1,N2-

диметилциклогексан-1,2-диамин (37,38 мг, 0,263 ммоль, 0,4 экв.) и CuI (25,02 мг, 0,131 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. После охлаждения до КТ полученную смесь выливали в воду (100 мл), затем экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 240 мг неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилпиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (140 мг, 41,17%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 516,1.

Стадия 3: Получение отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'--(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'--(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00385] Рацемат (3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метилпиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (140 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'--(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 19А**, 27,7 мг) и отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'--(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-1Н-пиразол-1-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 19В**, 35,0 мг) в виде белого твердого вещества.

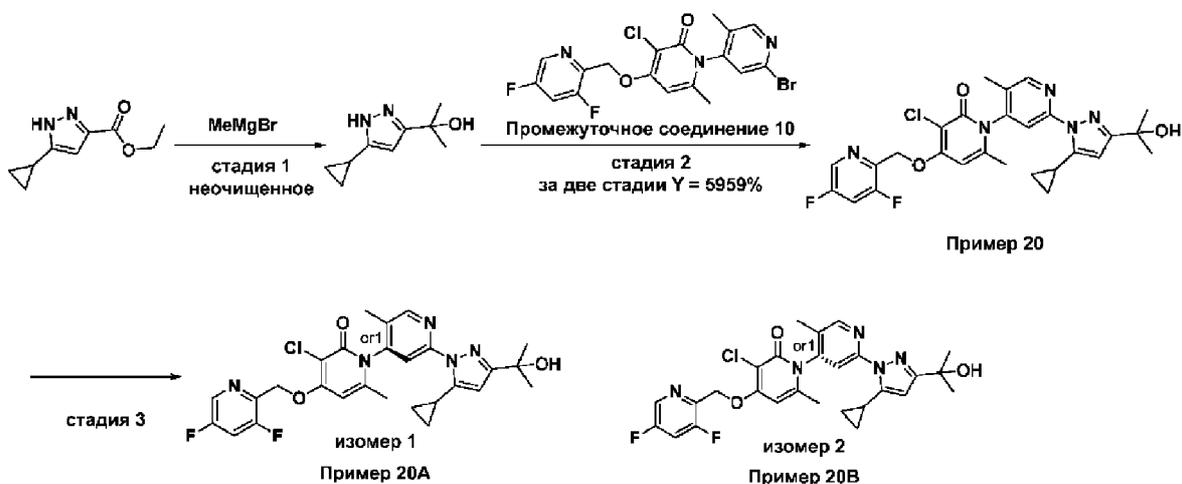
Пример 19А:

[00386] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 516,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (д, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,16–8,05 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,48 (д, 2H), 4,98 (с, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,44 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,155, -120,173, -122,342, -122,361.

Пример 19В:

[00387] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 516,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (д, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,16–8,05 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 6,30 (с, 1H), 5,48 (д, 2H), 4,98 (с, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,44 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,150, -120,176, -122,336, -122,362.

Пример 20А, 20В



Стадия 1: Получение 2-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)пропан-2-ола:

[00388] К перемешиваемому раствору этил-5-циклопропил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (500 мг, 2,775 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли бром(метил)магний (13,87 мл, 5 экв., 1 М в ТГФ) по каплям при -30 °С в атмосфере N₂. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при КТ в атмосфере N₂. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH₄Cl (10 мл) при КТ. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)пропан-2-ола (517 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 167,2.

Стадия 2: Получение рацемата 3-хлор-2'-[5-циклопропил-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00389] Смесь 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (300 мг, 0,657 ммоль, 1 экв.), 2-(5-циклопропил-1Н-пиразол-3-ил)пропан-2-ола (218,39 мг, 1,314 ммоль, 2 экв.), (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (186,89 мг, 1,314 ммоль, 2 экв.), K₂CO₃ (181,58 мг, 1,314 ммоль, 2 экв.) и CuI (31,28 мг, 0,164 ммоль, 0,25 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь охлаждали до КТ и выливали в 10 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, с получением 3-хлор-2'-[5-циклопропил-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (230 мг, 59,59%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 542,2.

Стадия 3: Получение опти-3-хлор-2'-[5-циклопропил-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 20А) и опти-3-хлор-2'-[5-циклопропил-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 20В):

Рацемат (230 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением Примера 20А (78,4 мг) в виде белого твердого вещества и Примера 20В (90,2 мг) в виде белого твердого вещества.

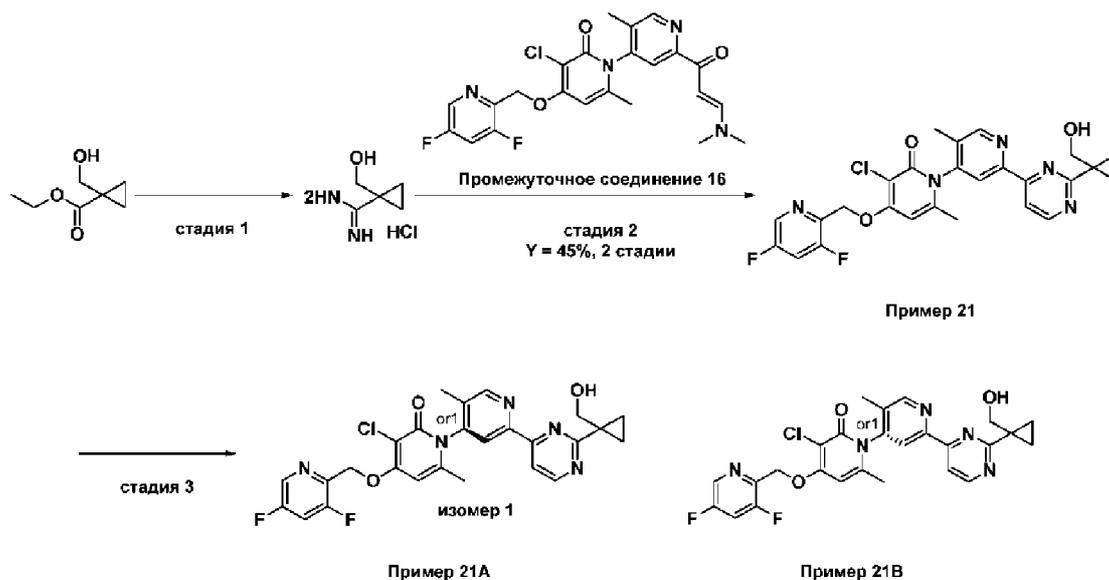
Пример 20А:

[00390] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 541,90. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,61 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,15–8,06 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 4,96 (с, 1H), 2,81–2,73 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,42 (с, 6H), 1,04–0,93 (м, 2H), 0,74–0,62 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,17, -122,33, -122,36.

Пример 20В:

[00391] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 541,90. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,61 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,19–8,03 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,12 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 4,96 (с, 1H), 2,81–2,73 (м, 1H), 2,03 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,42 (с, 6H), 1,03–0,94 (м, 2H), 0,78–0,61 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,17, -122,33, -122,35.

Пример 21А, 21В



Стадия 1: Получение 1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксамиды гидрохлорида:

[00392] К перемешиваемой смеси NH_4Cl (556,54 мг, 10,405 ммоль, 5 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли AlMe_3 (5,2 мл, 10,405 ммоль, 5 экв., 2 М в толуоле) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С в атмосфере азота, а затем перемешивали при комнатной температуре пока не перестанет выделяться газ. К указанной выше смеси добавляли раствор этил-1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксилата (300 мг, 2,081 ммоль, 1 экв.) в толуоле по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение еще в течение ночи при 80 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (10 мл) при 0 °С. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали MeOH (50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (30 мл). Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали MeOH (15 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это дало 1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксамиды гидрохлорид (230 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,99 (с, 2H), 8,72 (с, 2H), 5,41 (т, 1H), 3,52 (д, 2H), 1,21–1,12 (м, 2H), 0,99–0,90 (м, 2H).

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-[1-

(гидроксиметил)циклопропил]пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00393] К перемешиваемой смеси 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (150 мг, 0,316 ммоль, 1,00 экв.) и 1-(гидроксиметил)циклопропан-1-карбоксамиды гидрохлорида (216,33 мг, 1,896 ммоль, 6 экв., предположительно выход 100%) в ИПС (3 мл) добавляли K_2CO_3 (436,53 мг, 1,896 ммоль, 10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали MeOH (3 × 10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (PE/EA 1:4) с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-[1-(гидроксиметил)циклопропил]пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (75 мг, 45%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 526,1$.

Стадия 3: Получение (изомер 1) отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-

(гидроксиметил)циклопропил]пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она и (изомер 2) отн-

3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(2-(1-(гидроксиметил)циклопропил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00394] 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-{2-[1-(гидроксиметил)циклопропил]пиримидин-4-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (70 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(2-(1-(гидроксиметил)циклопропил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 21А**, изомер 1, 18,4 мг, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(2-(1-(гидроксиметил)циклопропил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 21В**, изомер 2, 19,1 мг, э.и. = 99,1%) в виде белого твердого вещества.

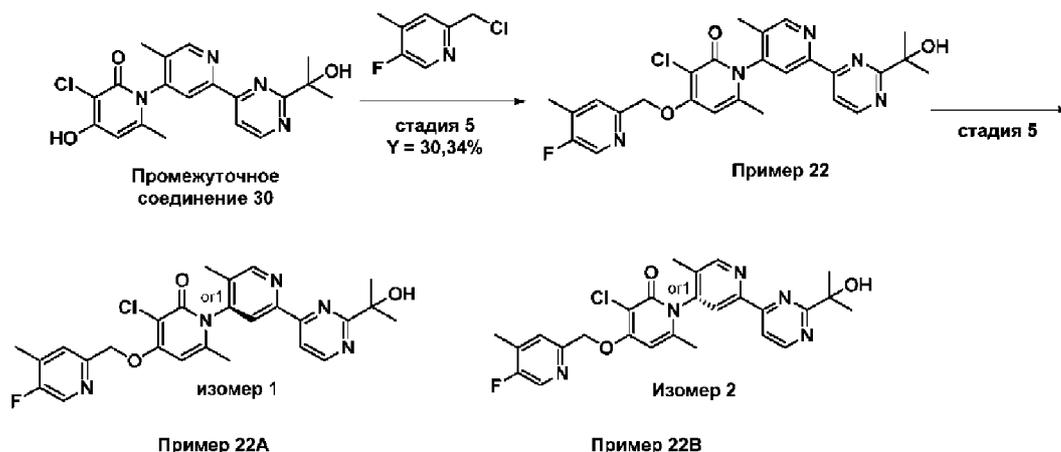
Пример 21А:

[00395] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 526,15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 (т, 2H), 8,62 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,15–8,06 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 4,56 (т, 1H), 3,97 (д, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,38–1,32 (м, 1H), 1,26–1,20 (м, 1H), 1,10–1,04 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,10, -120,12, -122,31, -122,33.

Пример 21В:

[00396] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 526,15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 (т, 2H), 8,62 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,15–8,06 (м, 2H), 6,84 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 4,56 (т, 1H), 3,97 (д, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 1,38–1,31 (м, 1H), 1,27–1,17 (м, 1H), 1,10–1,05 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,10, -120,12, -122,31, -122,32.

Пример 22А, 22В



Стадия 1: метил-5-фтор-4-метилпиридин-2-карбоксилат:

[00397] К перемешиваемой смеси 2-бром-3-фтор-5-метилпиридина (3,00 г, 15,78 ммоль, 1,00 экв.) и DIEA (10,20 г, 78,94 ммоль, 5,00 экв.) в MeOH (14 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,58 г, 0,78 ммоль, 0,05 экв.) при комнатной температуре в воздушной атмосфере. Полученную смесь перемешивали в течение 5 ч при 110 °С в атмосфере монооксида углерода (30 атм.). За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-3-фтор-5-метилпиридин-2-

карбоксилата (2,48 г, 92,86%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 170,2$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,58 (д, 1H), 8,08 (д, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

Стадия 2: (5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метанол:

[00398] К перемешиваемому раствору метил-5-фтор-4-метилпиридин-2-карбоксилата (1,00 г, 5,91 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (8 мл) и MeOH (2 мл) добавляли $NaBH_4$ (1,12 г, 29,56 ммоль, 5,00 экв.) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Реакцию гасили водой (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (700 мг) использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 142,2$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,33 (д, 1H), 7,42–7,38 (м, 1H), 5,44 (т, 1H), 4,51 (д, 2H), 2,29 (с, 3H).

Стадия 3: 2-(хлорметил)-5-фтор-4-метилпиридин:

[00399] К перемешиваемому раствору (5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метанола (700 мг, 2,80 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (6 мл) добавляли $SOCl_2$ (1,5 мл) и ДМФА (362 мг, 2,80 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (838 мг) использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 160,0$.

Стадия 4: 3-хлор-4-[(5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он:

[00400] К перемешиваемой смеси 3-хлор-4-гидрокси-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (500 мг, 1,29 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(хлорметил)-5-фтор-4-метилпиридина (778 мг, 4,87 ммоль, 4,00 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли K_2CO_3 (891 мг, 6,44 ммоль, 4,99 экв.) и 18-краун-6 (34 мг, 0,13 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением неочищенного продукта (280 мг), который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, с получением 3-хлор-4-[(5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (200 мг, 30,34%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 510,2$.

Стадия 5: отн-3-хлор-4-[(5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он и отн-3-хлор-4-[(5-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он:

[00401] Рацемат (200 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **Примера 22А** (73 мг, 99,4%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и **Примера 22В** (69,8 мг, 99,4%, э.и. = 98,8%) в виде белого твердого вещества.

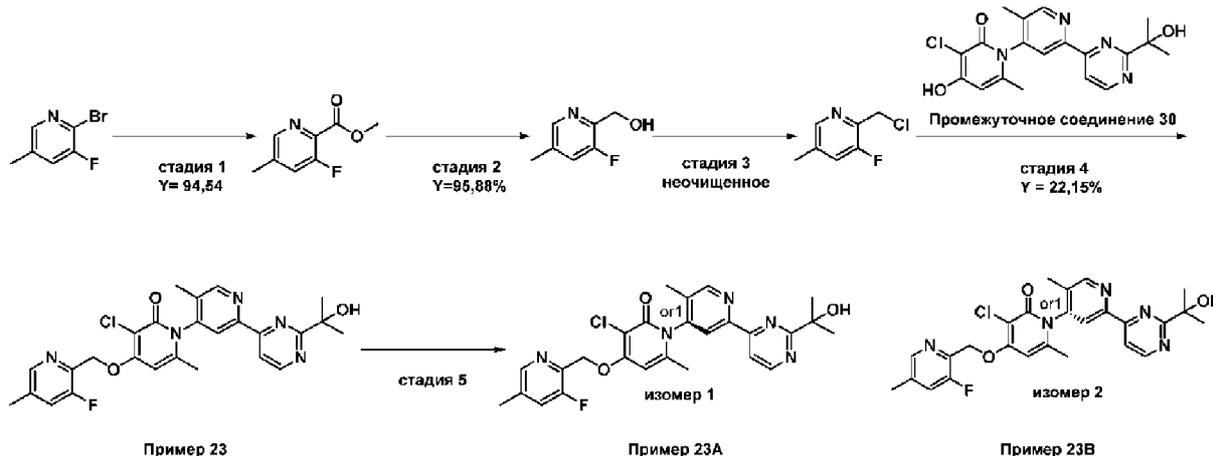
Пример 22А:

[00402] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 510,15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,97 (д, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,38 (д, 2H), 5,25 (с, 1H), 2,35 (д, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,53 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ-133,88.

Пример 22В:

[00403] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 510,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,97 (д, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 6,83–6,78 (м, 1H), 5,38 (д, 2H), 5,25 (с, 1H), 2,35 (д, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,53 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ-133,88.

Пример 23А, 23В



Стадия 1: Получение метил-3-фтор-5-метилпиридин-2-карбоксилата:

[00404] Смесь 2-бром-3-фтор-5-метилпиридина (3 г, 15,788 ммоль, 1 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (1,16 г, 1,579 ммоль, 0,1 экв.) и DIEA (10,20 г, 78,940 ммоль, 5 экв.) в MeOH (30 мл) перемешивали в течение 3 ч при 110 °С в атмосфере монооксида углерода (30 атм.). За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-3-фтор-5-метилпиридин-2-карбоксилата (2,54 г, 94,54%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 170,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,43–8,34 (м, 1H), 7,80–7,70 (м, 1H), 3,88 (с, 3H), 2,40 (т, 3H).

Стадия 2: Получение (3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)метанола:

[00405] Смесь метил-3-фтор-5-метилпиридин-2-карбоксилата (500 мг, 2,956 ммоль, 1 экв.) и NaBH₄ (447,32 мг, 11,824 ммоль, 4 экв.) в ТГФ (4 мл) и метаноле (1 мл) перемешивали в течение 2 ч при КТ. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили водой при КТ. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)метанола (400 мг, 95,88%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 142,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,22 (д, 1H), 7,56-7,43 (м, 1H), 5,23 (т, 1H), 4,59–4,48 (м, 2H), 2,32 (с, 3H).

Стадия 3: Получение 2-(хлорметил)-3-фтор-5-метилпиридина:

[00406] Смесь (3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)метанола (387 мг, 2,742 ммоль, 1 экв.), ДМФА (20,04 мг, 0,274 ммоль, 0,1 экв.) и SOCl₂ (1,5 мл, 20,677 ммоль, 7,54 экв.) в CH₂Cl₂ (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при КТ. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(хлорметил)-3-фтор-5-метилпиридина (638 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 160,0.

Стадия 4: Получение 3-хлор-4-[(3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00407] Смесь 2-(хлорметил)-3-фтор-5-метилпиридина (412,55 мг, 2,586 ммоль, 2 экв.), 3-хлор-4-гидрокси-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (500 мг, 1,293 ммоль, 1,00 экв.), K_2CO_3 (893,17 мг, 6,465 ммоль, 5 экв.) и 18-краун-6 (34,16 мг, 0,129 ммоль, 0,1 экв.) в ДМФА перемешивали в течение ночи при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь охлаждали до КТ и выливали в 10 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, с получением 3-хлор-4-[(3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (149 мг, 22,15%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 510,1$.

Стадия 5: Получение опти-3-хлор-4-[(3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она и опти-3-хлор-4-[(3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00408] Рацемат (149 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **Примера 23А** (64,4 мг, 99,2%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и **Примера 23В** (57,6 мг, 99,5%, э.и. = 99,8%) в виде белого твердого вещества.

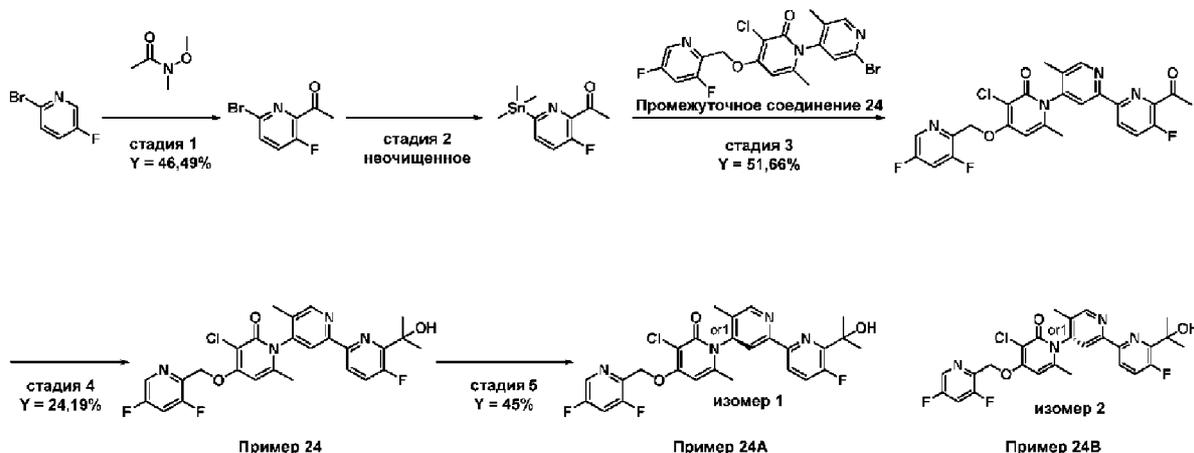
Пример 23А:

[00409] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 510,10$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,97 (д, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,75–7,67 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,45 (д, 2H), 5,25 (с, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,98(с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,53 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -126,190.

Пример 23В:

[00410] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 510,10$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,97 (д, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,74–7,69 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,45 (д, 2H), 5,25 (с, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,53 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -126,192.

Пример 24А, 24В



Стадия 1: Получение 1-(6-бром-3-фторпиридин-2-ил)этанона:

[00411] К перемешиваемому раствору 2-бром-5-фторпиридина (20 г, 113,644 ммоль, 1 экв.) в Et_2O (500 мл) добавляли $t-BuLi$ (50,00 мл, 125,008 ммоль, 1,1 экв.) по каплям при -78 °С в атмосфере азота. Полученную

смесь перемешивали в течение 2 ч при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. N-метокси-N-ацетилпиперидин (12,89 г, 125,008 ммоль, 1,1 экв.) добавляли по каплям к указанному выше раствору при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили прибавлением насыщ. NH_4Cl (водн.) (500мл). Органическую фазу собирали. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 500 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1-(6-бром-3-фторпиперидин-2-ил)этанона (12 г, 46,49%) в виде красноватого полутвердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 220,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,03–7,95 (м, 1H), 7,94–7,85 (м, 1H), 2,58 (с, 3H).

Стадия 2: Получение 1-[3-фтор-6-(триметилстаннил)пиперидин-2-ил]этанона:

[00412] К перемешиваемой смеси 1-(6-бром-3-фторпиперидин-2-ил)этанона (1,2 г, 5,504 ммоль, 1 экв.) и Sn_2Me_6 (7,21 г, 22,016 ммоль, 4 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,77 г, 1,101 ммоль, 0,2 экв.) и AsPh_3 (0,34 г, 1,101 ммоль, 0,2 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь выливали в EA (200 мл) и промывали 5 x 200 мл KF (водн.). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-[3-фтор-6-(триметилстаннил)пиперидин-2-ил]этанона (неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304,0$

Стадия 3: Получение 1-{6'-ацетил-5'-фтор-5-метил-[2,2'-бипиперидин]-4-ил}-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиперидин-2-ил)метокси]-6-метилпиперидин-2-она:

[00413] К перемешиваемому раствору 1-[3-фтор-6-(триметилстаннил)пиперидин-2-ил]этанона (1190,10 мг, 3,942 ммоль, 3 экв.) и 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиперидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиперидин]-2-она (600 мг, 1,314 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (92,22 мг, 0,131 ммоль, 0,1 экв.) и CuI (250,22 мг, 1,314 ммоль, 1 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1-{6'-ацетил-5'-фтор-5-метил-[2,2'-бипиперидин]-4-ил}-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиперидин-2-ил)метокси]-6-метилпиперидин-2-она (500 мг, 51,66%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 515,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,81 (с, 1H), 8,70–8,64 (м, 1H), 8,64–8,59 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,15–8,07 (м, 1H), 8,07–8,00 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 2,73 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 1,98 (с, 3H).

Стадия 4: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиперидин-2-ил)метокси]-1-[5'-фтор-6'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,2'-бипиперидин]-4-ил]-6-метилпиперидин-2-она:

[00414] К перемешиваемой смеси 1-{6'-ацетил-5'-фтор-5-метил-[2,2'-бипиперидин]-4-ил}-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиперидин-2-ил)метокси]-6-метилпиперидин-2-она (450 мг, 0,874 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (6 мл) добавляли MeMgBr (2,91 мл, 8,740 ммоль, 10 экв.) по каплям при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100

мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-[5'-фтор-6'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,2'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она (80 мг, 24,19%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 531,1.

Стадия 5: Получение отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-[5'-фтор-6'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,2'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-[5'-фтор-6'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,2'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она:

[00415] Рацемат 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-[5'-фтор-6'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,2'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она (80 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-[5'-фтор-6'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,2'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она (**Пример 24А**, 18,6 мг, 98,8%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-[5'-фтор-6'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,2'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она (**Пример 24В**, 17,5 мг, 99,7%, э.и. = 98,6%) в виде белого твердого вещества.

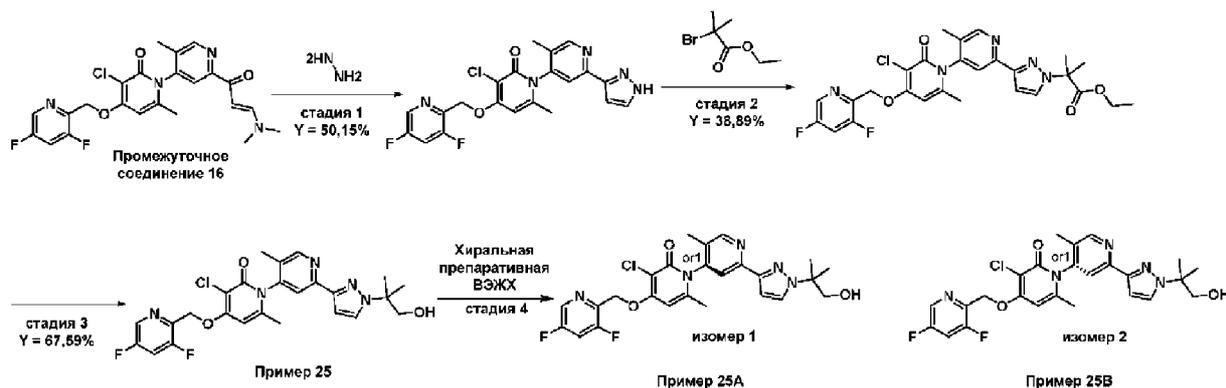
Пример 24А:

[00416] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 531,25. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,43–8,35 (м, 1H), 8,17–8,05 (м, 1H), 7,90–7,78 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,46 (с, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,55 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -119,955, -120,122, -120,148, -122,312, -122,337.

Пример 24В:

[00417] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 531,25. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,43–8,35 (м, 1H), 8,17–8,05 (м, 1H), 7,90–7,78 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,46 (с, 1H), 2,06 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,55 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -119,954, -120,119, -120,144, -122,307, -122,332.

Пример 25, 25А, 25В



Стадия 1: 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-(1H-пиразол-3-ил)-2H-[1,4'-бипиридин]-2-он:

[00418] К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (960 мг, 2,022 ммоль, 1,00 экв.) и K₂CO₃ (558,77 мг, 4,044 ммоль, 2 экв.) в АСН (10 мл) добавляли гидразин (20 мл, 1М в ТГФ, 20,220 ммоль, 10 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Желаемый продукт может быть обнаружен

ЖХМС. Полученную смесь разводили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-(1H-пиразол-3-ил)-[1,4'-бипиридин]-2-она (450 мг, 50,15%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 444,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,11 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,16–8,05 (м, 1H), 7,81 (с, 2H), 6,87 (д, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,98 (с, 3H).

Стадия 2: этил-2-(3-(3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-5',6-диметил-2-оксо-2H-[1,4'-бипиридин]-2'-ил)-1H-пиразол-1-ил)-2-метилпропаноата:

[00419] К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-(1H-пиразол-3-ил)-[1,4'-бипиридин]-2-она (450 мг, 1,014 ммоль, 1 экв.) и K₂CO₃ (280,25 мг, 2,028 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли этил-α-бромизобутират (988,82 мг, 5,070 ммоль, 5 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. ЖХМС прошла нормально. Полученную смесь разводили водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией с получением этил-2-(3-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-1-ил)-2-метилпропаноата (220 мг, 38,89%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 558,3. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,13–8,06 (м, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,18–4,00 (м, 2H), 2,01 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,82 (с, 6H), 1,11 (т, 3H).

Стадия 3: 3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-он:

[00420] К перемешиваемому раствору этил-2-(3-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-1-ил)-2-метилпропаноата (160 мг, 0,287 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) и MeOH (1 мл) добавляли NaBH₄ (54,24 мг, 1,435 ммоль, 5 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. ЖХМС прошла нормально. Полученную смесь гасили добавлением насыщенного NH₄Cl водн., затем выливали в воду (20 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (100 мг, 67,59%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 515,9.

Стадия 4: отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00421] Рацемат разделяли хиральной препаративной ВЭЖХ с получением отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 25А, 41,6 мг, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и отн-3-хлор-4-[(3,5-

дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[1-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-3-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 25В, 47,3 мг, э.и. = 99,9%) в виде белого твердого вещества.

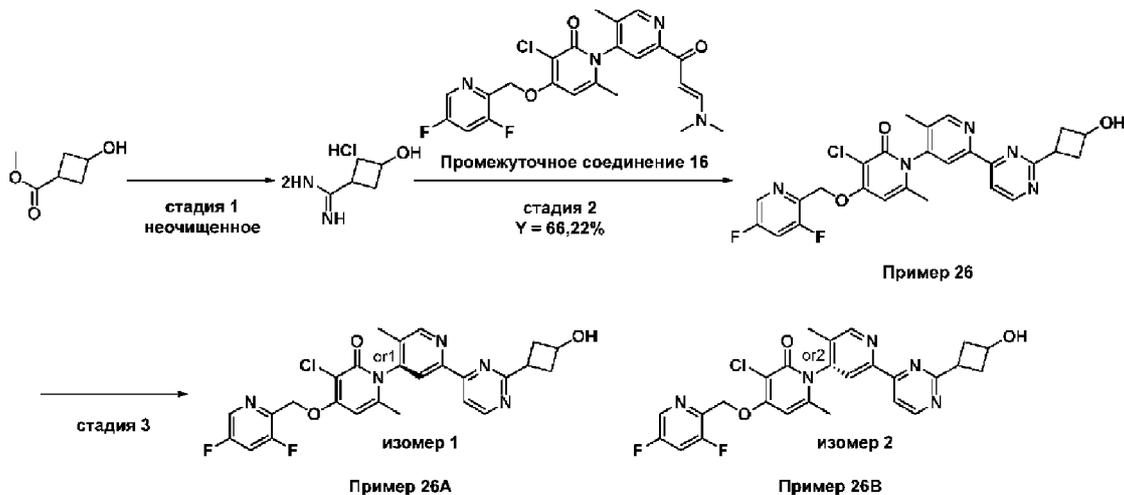
Пример 25А:

[00422] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 516,10. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,65 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,16–8,07 (м, 1H), 7,88 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,87–6,73 (м, 2H), 5,49 (с, 2H), 4,99 (т, 1H), 3,70–3,57 (м, 2H), 2,01 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,51 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ-120,16, -120,18, -122,36, -122,39.

Пример 25В:

[00423] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 516,15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,64 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,15–8,06 (м, 1H), 7,87 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,84–6,75 (м, 2H), 5,52–5,45 (м, 2H), 4,97 (т, 1H), 3,66–3,58 (м, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,50 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ-120,16, -120,18, -122,37, -122,39.

Пример 26А, 26В



Стадия 1: Получение 3-гидроксициклобутан-1-карбоксимидида:

[00424] К перемешиваемой смеси NH₄Cl (2,06 г, 38,420 ммоль, 5 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли AlMe₃ (19,21 мл, 38,420 ммоль, 5 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С в атмосфере азота, а затем перемешивали при комнатной температуре, пока не перестанет выделяться газ. К указанной выше смеси добавляли раствор метил-3-гидроксициклобутан-1-карбоксилата (1 г, 7,684 ммоль, 1 экв.) в толуоле по каплям при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (20 мл) при 0 °С. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали MeOH (150 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH (20 мл). Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали EtOH (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это дало 3-гидроксициклобутан-1-карбоксимид (1,1 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (с, 1H), 8,82 (с, 2H), 5,42 (д, 1H), 4,43–4,33 (м, 1H), 2,79–2,71 (м, 1H), 2,49–2,42 (м, 2H), 2,11–2,06 (м, 2H).

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(3-гидроксициклобутил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00425] Смесь 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (150 мг, 0,316 ммоль, 1,00 экв.), K₂CO₃ (873,08 мг, 6,320 ммоль, 20 экв.) и 3-гидроксициклобутан-1-карбоксимидида (360,55 мг, 3,160 ммоль, 10 экв.) в ИПС (8 мл) перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь

оставляли при КТ. Полученную смесь разводили ЕА (200 мл). Полученную смесь промывали 2x100 мл водой. Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (ЕА) с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(3-гидроксициклобутил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (150 мг, неочищенный). Неочищенный продукт дополнительно очищали обращенно-фазной CombiFlash хроматографией. Чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(3-гидроксициклобутил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (110 мг, 66,22%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 526,3$.

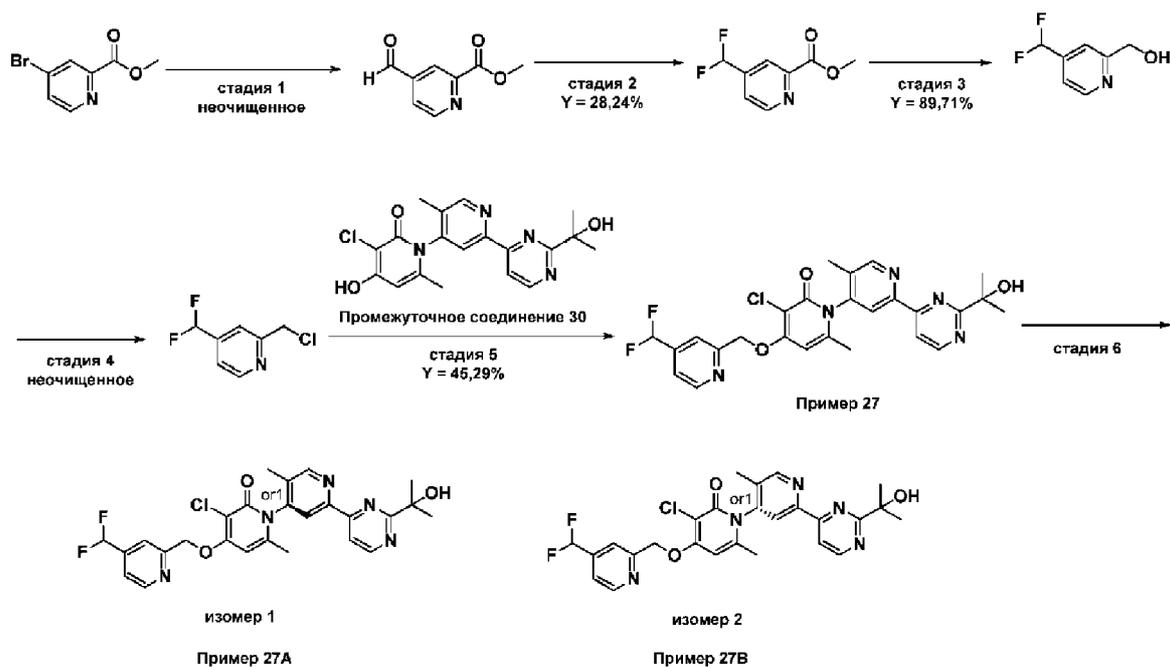
Стадия 3: Получение отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(2-(3-гидроксициклобутил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(2-(3-гидроксициклобутил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00426] 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(3-гидроксициклобутил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (100 мг, 0,190 ммоль, 1 экв.) выделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(2-(3-гидроксициклобутил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-онf (**Пример 26А**, 40,4 мг, 40,40%) и отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(2-(3-гидроксициклобутил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-онf (**Пример 26В**, 32,3 мг, 32,3%) в виде светло-розового твердого вещества. [цис/транс= 4/1 в циклобутеновом кольце]

[00427] Пример 26А: ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 525,85$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,92 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,13–8,04 (м, 1H), 6,83 (д, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,18 (д, 1H), 4,14–4,04 (м, 1H), 3,23–3,14 (м, 1H), 2,60–2,55 (м, 2H), 2,33–2,23 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,98 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,10, -120,12, -122,28, -122,30.

[00428] Пример 26В: ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 525,85$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,92 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 8,14–8,02 (м, 1H), 6,83 (д, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,16 (д, 1H), 4,15–4,04 (м, 1H), 3,23–3,15 (м, 1H), 2,63–2,55 (м, 2H), 2,33–2,22 (м, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,98 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,11, -120,13, -122,32, -122,34.

Пример 27А, 27В



Стадия 1: Получение метил-4-формилпиридин-2-карбоксилата:

[00429] К перемешиваемому раствору метил-4-бромпиридин-2-карбоксилата (10 г, 46,28 ммоль, 1,00 экв.) и TMEDA (10,76 г, 92,57 ммоль, 2,00 экв.) в толуоле (130 мл) добавляли Pd(AcO)₂ (1,04 г, 4,62 ммоль, 0,10 экв.) и бис(адамantan-1-ил)(бутил)фосфан (3,32 г, 9,25 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере монооксид углерода/ водород (15 атм./15 атм.). Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Полученную смесь охлаждали до КТ. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали EtOAc (3 x 20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-4-формилпиридин-2-карбоксилата (1,70 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H+H₂O]⁺ = 183,8

Стадия 2: Получение метил-4-(диформетил)пиридин-2-карбоксилата:

[00430] К перемешиваемому раствору неочищенного метил-4-формилпиридин-2-карбоксилата (1,50 г, 9,08 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (8 мл) добавляли BAST (6,03 г, 27,24 ммоль, 3,00 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь медленно выливали в ледяную воду (50 мл). Полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-4-(диформетил)пиридин-2-карбоксилата (480 мг, 28,24%) в виде светло-желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 188,1. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,94–8,86 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,90–7,82 (м, 1H), 7,22 (т, 1H), 3,92 (с, 3H).

Стадия 3: Получение [4-(диформетил)пиридин-2-ил]метанола:

[00431] Смесь метил-4-(диформетил)пиридин-2-карбоксилата (430 мг, 2,29 ммоль, 1,00 экв.) и NaBH₄ (347 мг, 9,19 ммоль, 4,00 экв.) в ТГФ (4 мл) и метаноле (1 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили

водой (10 мл) при КТ. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением [4-(дифторметил)пиридин-2-ил]метанола (328 мг, 89,71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 160,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,65 (д, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,43 (д, 1H), 7,13 (т, 1H), 5,59 (т, 1H), 4,63 (д, 2H)

Стадия 4: Получение 2-(хлорметил)-4-(дифторметил)пиридина:

[00432] Смесь [4-(дифторметил)пиридин-2-ил]метанола (328 мг, 2,06 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (15 мг, 0,20 ммоль, 0,1 экв.) и SOCl₂ (1,5 мл) в CH₂Cl₂ (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при КТ. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-(хлорметил)-4-(дифторметил)пиридина (700 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 178,0.

Стадия 5: Получение 3-хлор-4-{[4-(дифторметил)пиридин-2-ил]метокси}-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00433] Смесь 2-(хлорметил)-4-(дифторметил)пиридина (201 мг, 1,13 ммоль, 2,00 экв.), 3-хлор-4-гидрокси-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (220 мг, 0,57 ммоль, 1,00 экв.), K₂CO₃ (392 мг, 2,84 ммоль, 5,00 экв.) и 18-краун-6 (15 мг, 0,06 ммоль, 0,10 экв.) в ДМФА (3 мл) перемешивали в течение ночи при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь охлаждали до КТ и выливали в 10 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, с получением 3-хлор-4-{[4-(дифторметил)пиридин-2-ил]метокси}-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (136 мг, 45,29%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 528,2.

Стадия 6: Получение отн-3-хлор-4-{[4-(дифторметил)пиридин-2-ил]метокси}-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-{[4-(дифторметил)пиридин-2-ил]метокси}-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00434] Рацемат (136 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **Примера 27А** (56,3 мг, 99,6%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и **Примера 27В** (53,3 мг, 99,4%, э.и. = 99,2%) в виде белого твердого вещества.

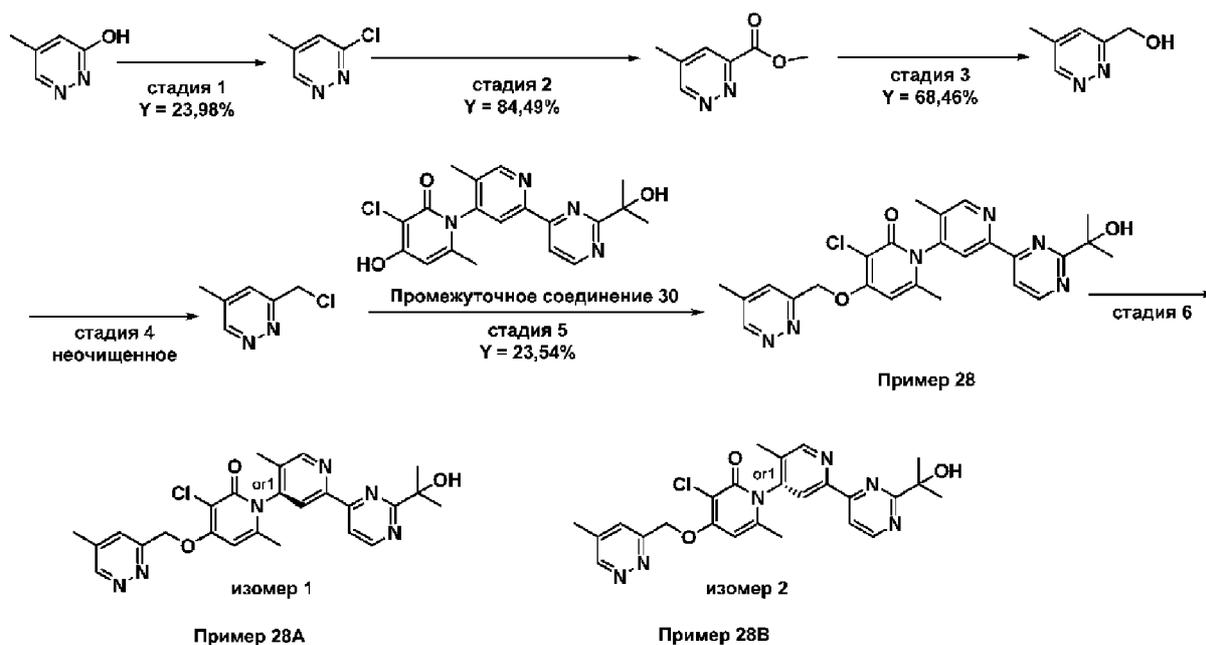
Пример 27А:

[00435] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 528,10. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,98 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,82 (д, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,42-7,02 (т, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,26 (с, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,53 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -115,08.

Пример 27В:

[00436] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 528,10. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,98 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,82 (д, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,61 (д, 1H), 7,41-7,02 (т, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,54 (с, 2H), 5,26 (с, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,53 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -115,08.

Пример 28А, 28В



Стадия 1: Получение 3-хлор-5-метилпиридазина:

[00437] Раствор 5-метилпиридазин-3-ола (5,00 г) в POCl_3 (50 мл) перемешивали в течение 3 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили льдом при комнатной температуре. Смесь подщелачивали до pH 9 с помощью NaOH водн. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-5-метилпиридазина (1,4 г, 23,98%) в виде коричневой жидкости. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 129,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,14 (д, 1H), 7,81 (д, 1H), 2,37 (с, 3H).

Стадия 2: Получение метил-5-метилпиридазин-3-карбоксилата:

[00438] К перемешиваемому раствору DIEA (2,01 г, 15,55 ммоль, 2,00 экв.) и 3-хлор-5-метилпиридазина (1,00 г, 7,77 ммоль, 1,00 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0,63 г, 0,77 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере монооксида углерода. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь охлаждали до КТ. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-5-метилпиридазин-3-карбоксилата (1,00 г, 84,49%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 153,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,32 (д, 1H), 8,12-8,06 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 2,42 (с, 3H).

Стадия 3: Получение (5-метилпиридазин-3-ил)метанола:

[00439] К перемешиваемому раствору метил-5-метилпиридазин-3-карбоксилата (500 мг, 3,28 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3 мл) и MeOH (1 мл) добавляли NaBH_4 (621 мг, 16,43 ммоль, 5,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь разводили водой (10 мл). Полученную смесь экстрагировали CHCl_3 и изопропанолом (3:1) (3 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (5-метилпиридазин-3-ил)метанола (280 мг, 68,64%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н,

m/z): [M+H]⁺ = 125,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,98 (д, 1H), 7,54 (д, 1H), 5,60 (с, 1H), 4,72 (с, 2H), 2,34 (с, 3H).

Стадия 4: Получение 3-(хлорметил)-5-метилпиридазина:

[00440] Смесь (5-метилпиридазин-3-ил)метанола (280 мг, 2,25 ммоль, 1,00 экв.), ДМФА (16 мг, 0,22 ммоль, 0,10 экв.) и SOCl₂ (1,5 мл) в CH₂Cl₂ (3 мл) перемешивали в течение 2 ч при КТ. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(хлорметил)-5-метилпиридазина (280 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 143,1.

Стадия 5: Получение 3-хлор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-4-[(5-метилпиридазин-3-ил)метокси]-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00441] Смесь 3-(хлорметил)-5-метилпиридазина (147 мг, 1,03 ммоль, 2 экв.), 3-хлор-4-гидрокси-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (200 мг, 0,51 ммоль, 1,00 экв.), K₂CO₃ (357 мг, 2,58 ммоль, 5,00 экв.) и 18-краун-6 (13 мг, 0,05 ммоль, 0,10 экв.) в ДМФА (2 мл) перемешивали в течение ночи при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь охлаждали до КТ и выливали в 10 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, с получением 3-хлор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-4-[(5-метилпиридазин-3-ил)метокси]-[1,4'-бипиридин]-2-она (60 мг, 23,54%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 493,1.

Стадия 6: Получение отн-3-хлор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-4-[(5-метилпиридазин-3-ил)метокси]-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-4-[(5-метилпиридазин-3-ил)метокси]-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00442] Рацемат (60 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **Примера 28А** (19,1 мг, 98,7%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и **Примера 28В** (18,4 мг, 98,7%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества.

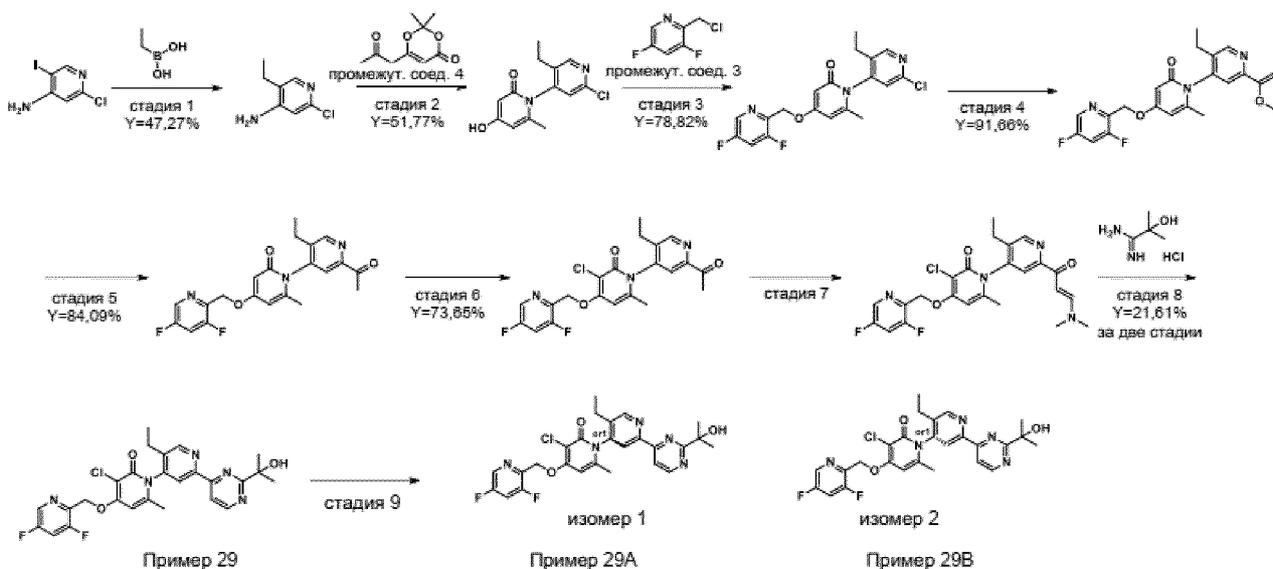
Пример 28А:

[00443] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 493,20. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,15 (с, 1H), 8,97 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,27 (с, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,53 (с, 3H).

Пример 28В:

[00444] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 493,25. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,15 (с, 1H), 8,98 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,24 (д, 1H), 7,71 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,27 (с, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,53 (с, 3H).

Пример 29А, 28В



Стадия 1 Получение 2-хлор-5-этилпиридин-4-амина:

[00445] К перемешиваемой смеси 2-хлор-5-йодпиридин-4-амина (5,50 г, 21,61 ммоль, 1,00 экв.) и бороновой кислоты, этил- (3,19 г, 43,22 ммоль, 2,00 экв.) в толуоле (500 мл) и H₂O (50 мл) добавляли Cs₂CO₃ (21,13 г, 64,84 ммоль, 3,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (880,38 мг, 1,08 ммоль, 0,05 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в воду (1,5 л) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-5-этилпиридин-4-амина (1,60 г, 47,27%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 157,1. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,87 (с, 1H), 6,55 (с, 1H), 4,33 (шир., 2H), 2,46 (к, 2H), 1,24 (т, 3H).

Стадия 2: Получение 2'-хлор-5'-этил-4-гидрокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00446] К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-этилпиридин-4-амина (1,60 г, 10,21 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (40 мл) добавляли 2,2-диметил-6-(2-оксипропил)-1,3-диоксин-4-он (3,76 г, 20,43 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. К указанной выше смеси добавляли конц. H₂SO₄ (1,00 г, 10,21 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при 90 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разводили водой (50 мл). Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали водой (3 x 20 мл). Остаток очищали растиранием с гексаном (200 мл) с получением 2'-хлор-5'-этил-4-гидрокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,4 г, 51,77%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 265,2. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,86 (шир., 1H), 8,50 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 5,98 (д, 1H), 5,59 (д, 1H), 2,41–2,26 (м, 2H), 1,84 (с, 3H), 1,07 (т, 3H).

Стадия 3: Получение 2'-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-этил-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00447] К перемешиваемому раствору 2'-хлор-5'-этил-4-гидрокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,20 г, 4,53 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридина (1,11 г, 6,80 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли 18-краун-6 (0,12 г, 0,45 ммоль, 0,10 экв.) и K_2CO_3 (1,25 г, 9,06 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакцию гасили водой (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 2'-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-этил-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,40 г, 78,82%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 392,1$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,60 (д, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,12–8,04 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 6,14 (дд, 1H), 6,04 (д, 1H), 5,25 (д, 2H), 2,45–2,23 (м, 2H), 1,86 (с, 3H), 1,08 (т, 3H).

Стадия 4: Получение 4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-(1-этоксиэтинил)-5'-этил-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00448] К перемешиваемому раствору 2'-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-этил-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,40 г, 3,57 ммоль, 1,00 экв.) и трибутил(1-этоксиэтинил)станнана (2,58 г, 7,14 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (125 мг, 0,18 ммоль, 0,05 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакцию гасили водой (100 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-(1-этоксиэтинил)-5'-этил-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,40 г, 91,66%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 428,1$.

Стадия 5: Получение 2'-ацетил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-этил-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00449] К перемешиваемому раствору 4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-(1-этоксиэтинил)-5'-этил-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,40 г, 3,27 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли конц. HCl (1 мл) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь выливали в воду (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл). Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали под вакуумом с получением 2'-ацетил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-этил-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,10 г, 84,09%) в виде коричневого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 400,1$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,84 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,10–8,05 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,14 (дд, 1H), 6,04 (д, 1H), 5,25 (д, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,48–2,34 (м, 2H), 1,81 (с, 3H), 1,12 (т, 3H).

Стадия 6: Получение 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-этил-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00450] К перемешиваемому раствору 2'-ацетил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-этил-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,00 г, 2,50 ммоль, 1,00 экв.) в изопропиловом спирте (20 мл) добавляли NCS (0,37 г, 2,75 ммоль, 1,10 экв.) и дихлоруксусную кислоту (0,02 г, 0,15 ммоль, 0,06 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили добавлением воды (60 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали под вакуумом с получением 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-этил-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (800 мг, 73,65%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 434,2. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,14–8,07 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,48 (д, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,47–2,30 (м, 2H), 1,91 (с, 3H), 1,12 (т, 3H).

Стадия 7: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-5'-этил-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00451] В ДМФА-ДМА (4 мл) добавляли 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-этил-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-он (400 мг, 0,92 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 489,2.

Стадия 8: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-этил-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00452] К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-5'-этил-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (450 мг, 0,92 ммоль, предположительно выход 100%, 1,00 экв.) в диметилформамиде (10 мл) добавляли 2-гидрокси-2-метилпропанамидамида гидрохлорид (1,27 г, 2,76 ммоль, 10,00 экв.) и K₂CO₃ (1,28 г, 2,76 ммоль, 10,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 x 100 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ, остаток концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ, чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-этил-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (105 мг, 21,61%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 528,3. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,98 (д, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,16–8,03 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,27(с, 1H), 2,50-2,35 (м, 2H), 1,99 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,15 (с, 3H).

Стадия 9: Получение (Пример 29А, изомер 1) отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-5'-этил-2'-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-6-метил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она и (Пример 28В, изомер 2) отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-5'-этил-2'-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-6-метил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00453] Рацемическую смесь (100 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ, чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении, а затем лиофилизировали с получением отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-5'-этил-2'-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-6-метил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 29А**, изомер 1, 36,2 мг, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-5'-этил-2'-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-6-метил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 29В**, изомер 2, 32,3 мг, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества.

Пример 29А:

[00454] ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 528,10. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,98 (д, 1Н), 8,90 (с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,61 (д, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 8,16–8,03 (м, 1Н), 6,85 (с, 1Н), 5,50 (с, 2Н), 5,25(с, 1Н), 2,50-2,34 (м, 2Н), 1,98 (с, 3Н), 1,54 (с, 3Н), 1,53 (с, 3Н), 1,15 (т, 3Н).

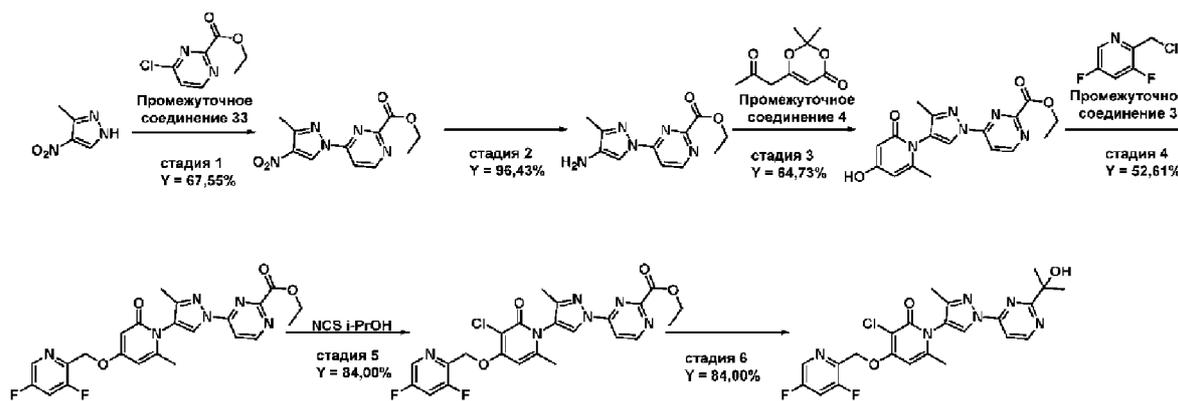
¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,12, -120,15, -122,31, -122,34.

Пример 29В:

[00455] ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 528,10. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,98 (д, 1Н), 8,90 (с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,61 (д, 1Н), 8,24 (д, 1Н), 8,16–8,03 (м, 1Н), 6,85 (с, 1Н), 5,50 (с, 2Н), 5,25(с, 1Н), 2,51-2,37 (м, 2Н), 1,98 (с, 3Н), 1,54 (с, 3Н), 1,53 (с, 3Н), 1,15 (т, 3Н).

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,12, -120,15, -122,32, -122,34.

Пример 30



Пример 30

Стадия 1: Получение этил-4-(3-метил-4-нитропиррол-1-ил)пиримидин-2-карбоксилата:

[00456] К перемешиваемому раствору этил-4-хлорпиримидин-2-карбоксилата (1,00 г, 5,35 ммоль, 1,00 экв.) и 3-метил-4-нитро-1Н-пиразола (0,89 г, 7,02 ммоль, 1,31 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (3,49 г, 10,71 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 50 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (водн.) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-4-(3-метил-4-нитропиррол-1-ил)пиримидин-2-карбоксилата (1,00 г, 67,55%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 278,1.

Стадия 2: Получение этил-4-(4-амино-3-метилпиразол-1-ил)пиримидин-2-карбоксилата:

[00457] К раствору этил-4-(3-метил-4-нитропиразол-1-ил)пиримидин-2-карбоксилата (1,00 г, 3,60 ммоль, 1,00 экв.) в 15 мл EtOH добавляли Pd/C (0,38 г, достаточное количество, 10% масс.) в сосуде высокого

давления. Смесь гидрировали при комнатной температуре под давлением водорода 30 атм. в течение 40 мин, за ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с диэтиловым эфиром (5 мл). Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией. Это дало этил-4-(4-амино-3-метилпиразол-1-ил)пиримидин-2-карбоксилат (0,86 г, 96,43%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 248,1$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,76 (д, 1H), 7,79 (д, 1H), 7,77 (с, 1H), 4,54 (шир., 2H), 4,38 (к, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,35 (т, 3H).

Стадия 3: Получение этил-4-[4-(4-гидрокси-2-метил-6-оксопиридин-1-ил)-3-метилпиразол-1-ил]пиримидин-2-карбоксилата:

[00458] Раствор этил-4-(4-амино-3-метилпиразол-1-ил)пиримидин-2-карбоксилат (0,86 г, 3,47 ммоль, 1,00 экв.) и 2,2-диметил-6-(2-оксопропил)-1,3-диоксин-4-она (1,60 г, 8,69 ммоль, 2,50 экв.) в диоксане (10 мл) перемешивали в течение 3 ч при 80 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. К указанной выше смеси добавляли конц. H_2SO_4 (0,29 мл, 35,48 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при 80 °С. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в воде (1 мл). Остаток очищали обращенно-фазной CombiFlash хроматографией. Это дало этил-4-[4-(4-гидрокси-2-метил-6-оксопиридин-1-ил)-3-метилпиразол-1-ил]пиримидин-2-карбоксилат (0,80 г, 64,73%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 356,1$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,75 (шир., 1H), 9,02 (д, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,07 (д, 1H), 5,94 (с, 1H), 5,57 (д, 1H), 4,40 (к, 2H), 2,07 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,36 (т, 3H).

Стадия 4: Получение этил-4-(4-{4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2-метил-6-оксопиридин-1-ил}-3-метилпиразол-1-ил)пиримидин-2-карбоксилата:

[00459] К перемешиваемому раствору этил-4-[4-(4-гидрокси-2-метил-6-оксопиридин-1-ил)-3-метилпиразол-1-ил]пиримидин-2-карбоксилата (0,70 г, 1,97 ммоль, 1,00 экв.) и Na_2CO_3 (0,42 г, 3,94 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридин (0,48 г, 2,95 ммоль, 1,50 экв.) и 18-краун-6 (0,20 г, 0,78 ммоль, 0,40 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (водн.) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали $EtOAc$ (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-4-(4-{4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2-метил-6-оксопиридин-1-ил}-3-метилпиразол-1-ил)пиримидин-2-карбоксилата (0,50 г, 52,61%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 483,2$

Стадия 5: Получение этил-4-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-3-метилпиразол-1-ил)пиримидин-2-карбоксилата:

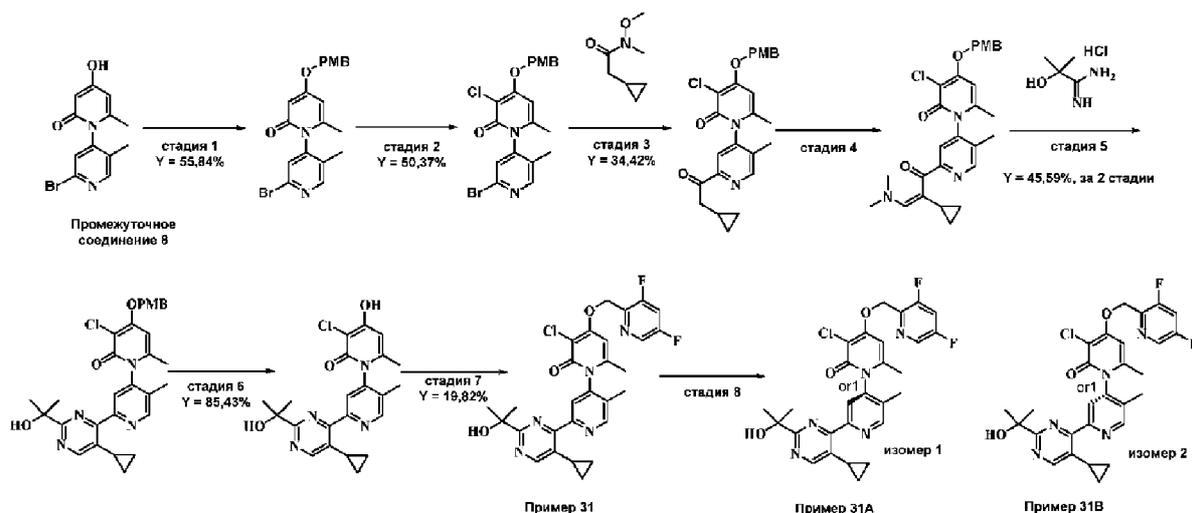
[00460] К перемешиваемому раствору этил-4-(4-{4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2-метил-6-оксопиридин-1-ил}-3-метилпиразол-1-ил)пиримидин-2-карбоксилата (0,50 г, 1,03 ммоль, 1,00 экв.) и дихлоруксусной кислоты (13 мг, 0,10 ммоль, 0,10 экв.) в пропан-2-оле (2 мл) добавляли NCS (0,15 г, 1,14 ммоль, 1,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали 2-пропанолом (3 x 1 мл). Это дало этил-4-(4-{3-хлор-4-[(3,5-

дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил]-3-метилпиразол-1-ил)пиримидин-2-карбоксилат (0,45 г, 84,00%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 517,1

Стадия 6: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-{1-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-3-метилпиразол-4-ил}-6-метилпиридин-2-она:

[00461] К перемешиваемому раствору этил-4-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил]-3-метилпиразол-1-ил)пиримидин-2-карбоксилата (330 мг, 0,64 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли MeMgBr (3,2 мл, 6,40 ммоль, 10 экв., 2М в ТГФ) по каплям при -10 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 20 мин при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (водн.) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной CombiFlash хроматографией. Это дало 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-{1-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-3-метилпиразол-4-ил}-6-метилпиридин-2-он (77 мг, 24,08%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 503,05. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,20 (с, 1H), 8,90 (д, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,76 (д, 1H), 6,77 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 5,17 (с, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,52 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,19, -120,21, -122,42, -122,44.

Пример 31А, 31В



Стадия 1: Получение 2'-бром-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00462] К раствору 2'-бром-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (7,00 г, 23,72 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли PMBCl (11,14 г, 71,15 ммоль, 3,00 экв.), K₂CO₃ (13,11 г, 94,872 ммоль, 4,00 экв.) и 18-краун-6 (310 мг, 1,19 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 3 ч. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь распределяли между EA (500 мл) и водой (200 мл). Органический слой промывали водой (200 мл) и солевым раствором (200 мл), а затем сушили над Na₂SO₄. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2'-бром-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (5,5 г, 55,84%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 415,0/417,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,48 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,44–7,35 (м, 2H), 7,03–6,92 (м, 2H), 6,12 (дд, 1H), 5,93 (д, 1H), 5,04 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,85 (с, 3H).

Стадия 2: Получение 2'-бром-3-хлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00463] К перемешиваемой смеси 2'-бром-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (5,50 г, 13,24 ммоль, 1,00 экв.) и NCS (1,95 г, 14,57 ммоль, 1,10 экв.) в ИПС (20 мл) добавляли 2,2-дихлоруксусную кислоту (100 мг, 0,80 ммоль, 0,06 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 3 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией с получением 2'-бром-3-хлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (3 г, 50,37%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 451,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,51 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,47–7,39 (м, 2H), 7,04–6,96 (м, 2H), 6,76 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 3,78 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,95 (с, 3H).

Стадия 3: Получение 3-хлор-2'-(2-циклопропилацетил)-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00464] К перемешиваемой смеси 2'-бром-3-хлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,50 г, 3,34 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (50 мл) добавляли i-PrMgCl (3,34 мл, 6,67 ммоль, 2 экв., 2M в ТГФ) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. К указанной выше смеси добавляли 2-циклопропил-N-метокси-N-метилацетамид (22,39 г, 16,68 ммоль, 5,00 экв.) по каплям в течение 5 мин при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили прибавлением насыщ. NH₄Cl (водн.) (10 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-2'-(2-циклопропилацетил)-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (520 мг, 34,42%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 453,2.

Стадия 4/5: Получение 3-хлор-2'-[5-циклопропил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00465] Раствор 3-хлор-2'-(2-циклопропилацетил)-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (520 мг, 1,15 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА-ДМА (4 мл) перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-2'-[(2Z)-2-циклопропил-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (550 мг, неочищенный). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

Указанное выше неочищенное вещество (предположительно выход 100%, 1,00 экв.) повторно растворяли в ИПС (3 мл) и добавляли 2-гидрокси-2-метилпропанамид гидрохлорид (1,11 г, 10,83 ммоль, 10,00 экв.) и K₂CO₃ (1,50 г, 10,83 ммоль, 10,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 80 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали MeOH (3 x 10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-2'-[5-циклопропил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (270 мг, 45,59%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 547,2.

Стадия 6: Получение 3-хлор-2'-[5-циклопропил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00466] К перемешиваемому раствору 3-хлор-2'-[5-циклопропил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (270 мг, 0,49 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с гексаном (10 мл) с получением 3-хлор-2'-[5-циклопропил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (180 мг, 85,43%) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 427,2.

Стадия 7: Получение 3-хлор-2'-[5-циклопропил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00467] К перемешиваемой смеси 3-хлор-2'-[5-циклопропил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-гидрокси-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (175 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридина (74 мг, 0,45 ммоль, 1,10 экв.) в ДМФА (2 мл) добавляли 18-краун-6 (5,42 мг, 0,02 ммоль, 0,05 экв.) и K₂CO₃ (169,96 мг, 1,23 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили EA (20 мл), затем промывали H₂O (3 x 20 мл), органический слой концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-2'-[5-циклопропил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (45 мг, 19,82%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 554,1.

Стадия 8: Получение (Пример 31А, изомер 1) отн-3-хлор-2'-(5-циклопропил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-2'-(5-циклопропил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00468] 3-хлор-2'-[5-циклопропил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (рацемат, 40 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **Примера 31А** (11,1 мг, э.и. = 98,5%) в виде светло-желтого твердого вещества и **Примера 31В** (11,1 мг, э.и. = 99,6%) в виде светло-желтого твердого вещества.

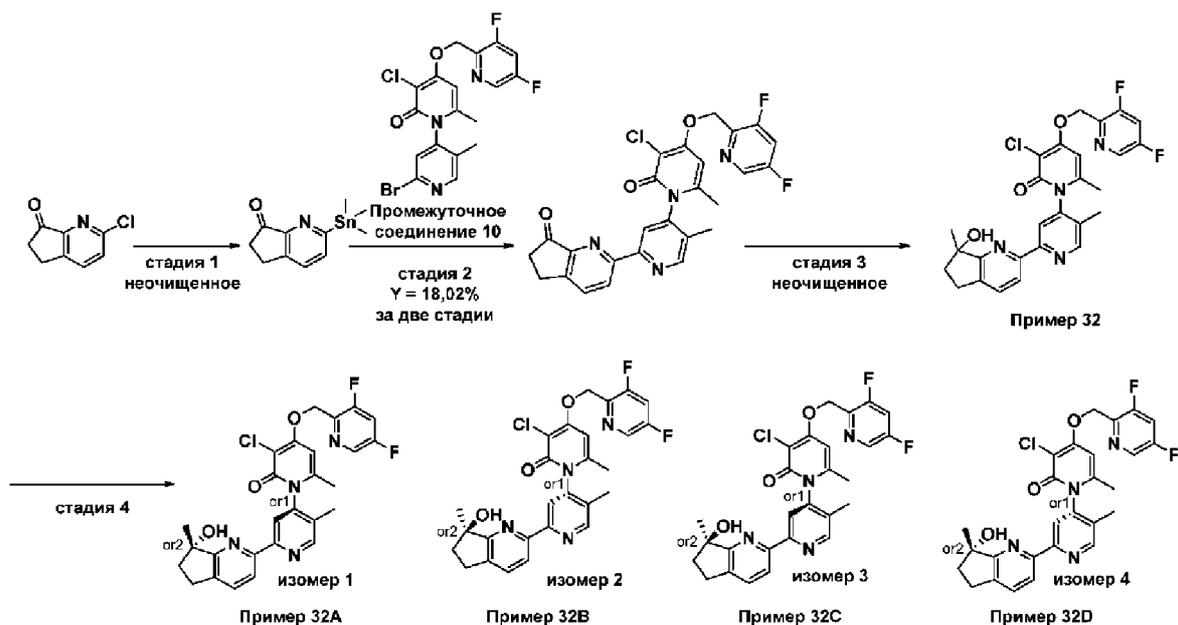
Пример 31А:

[00469] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 554,30. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,81 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,15–8,05 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 5,08 (с, 1H), 2,75 (тд, 1H), 2,10 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,01–0,90 (м, 2H), 0,82–0,75 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,16, -122,33, -122,35.

Пример 31В:

[00470] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 554,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,81 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,10 (ддд, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 5,08 (с, 1H), 2,81–2,70 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,02–0,88 (м, 2H), 0,84–0,73 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,16, -122,34, -122,36.

Пример 32А, 32В, 32С, 32D



Стадия 1: Получение 2-(триметилстаннил)-5Н,6Н-циклопента[б]пиридин-7-она:

[00471] Смесь 2-хлор-5Н,6Н-циклопента[б]пиридин-7-она (250 мг, 1,492 ммоль, 1,00 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (209 мг, 0,298 ммоль, 0,20 экв.), AsPh₃ (91 мг, 0,298 ммоль, 0,20 экв.) и Sn₂Me₆ (488 мг, 1,492 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (8 мл) перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 298,0.

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-{7-оксо-5Н,6Н-циклопента[б]пиридин-2-ил}-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00472] 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (328 мг, 0,719 ммоль, 0,6 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (168 мг, 0,240 ммоль, 0,20 экв.) и CuI (228 мг, 1,199 ммоль, 1 экв.) добавляли к реакционному раствору, указанному в предыдущей стадии, при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли при КТ. Полученную смесь разводили ЕА (200 мл), промывали 3 x 150 мл насыщ. NaHCO₃ (водн.). Органические слои концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт дополнительно очищали обращенно-фазной CombiFlash флэш-хроматографией с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-{7-оксо-5Н,6Н-циклопента[б]пиридин-2-ил}-[1,4'-бипиридин]-2-она (110 мг, 18,02%, за две стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 508,8. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,71 (с, 1H), 8,68 (д, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,02 (д, 1H), 7,39–7,31 (м, 1H), 6,39 (с, 1H), 5,46 (с, 2H), 3,22 (т, 2H), 2,84 (т, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,01 (с, 3H).

Стадия 3: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-{7-гидрокси-7-метил-5Н,6Н-циклопента[б]пиридин-2-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00473] К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-{7-оксо-5Н,6Н-циклопента[б]пиридин-2-ил}-[1,4'-бипиридин]-2-она (200 мг, 0,393 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли MeMgBr (1,31 мл, 3,93 ммоль, 10,00 экв., 3M в ТГФ) по каплям при -10 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при -10 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. NH₄Cl (водн.) (20 мл) при -10 °С.

Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-{7-гидрокси-7-метил-5Н,6Н-циклопента[b]пиридин-2-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (220 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 525,2.

Стадия 4: Получение отн-(R)-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-2-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-(R)-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-2-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она, и отн-(R)-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-2-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она, и отн-(R)-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(7-гидрокси-7-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[b]пиридин-2-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00474] 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-{7-гидрокси-7-метил-5Н,6Н-циклопента[b]пиридин-2-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (220 мг, неочищенный) выделяли препаративной ВЭЖХ с получением 2 фракций. Первый пик (50 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением

Примера 32А (17,8 мг, чистота 95,7%, э.и. = 100%) и **Примера 32В** (17,3 мг, чистота 95,0%, э.и. = 97,17%) в виде белого твердого вещества. Второй пик (60 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **Примера 32С** (22,8 мг, чистота 97,8%, э.и. = 98,67%) и **Примера 32D** (23,5 мг, чистота 97,3%, э.и. = 96,46%) в виде белого твердого вещества.

Пример 32А:

[00475] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 525,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,15–8,04 (м, 1H), 7,80 (д, 1H), 6,83 (д, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,12 (с, 1H), 3,03–2,88 (м, 1H), 2,86–2,73 (м, 1H), 2,19–2,09 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,47 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,13, -120,15, -122,31, -122,33.

Пример 32В:

[00476] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 525,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,15–7,99 (м, 1H), 7,80 (д, 1H), 6,83 (д, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,13 (с, 1H), 3,02–2,87 (м, 1H), 2,86–2,75 (м, 1H), 2,20–2,10 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,47 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,12, -120,14, -122,28, -122,30.

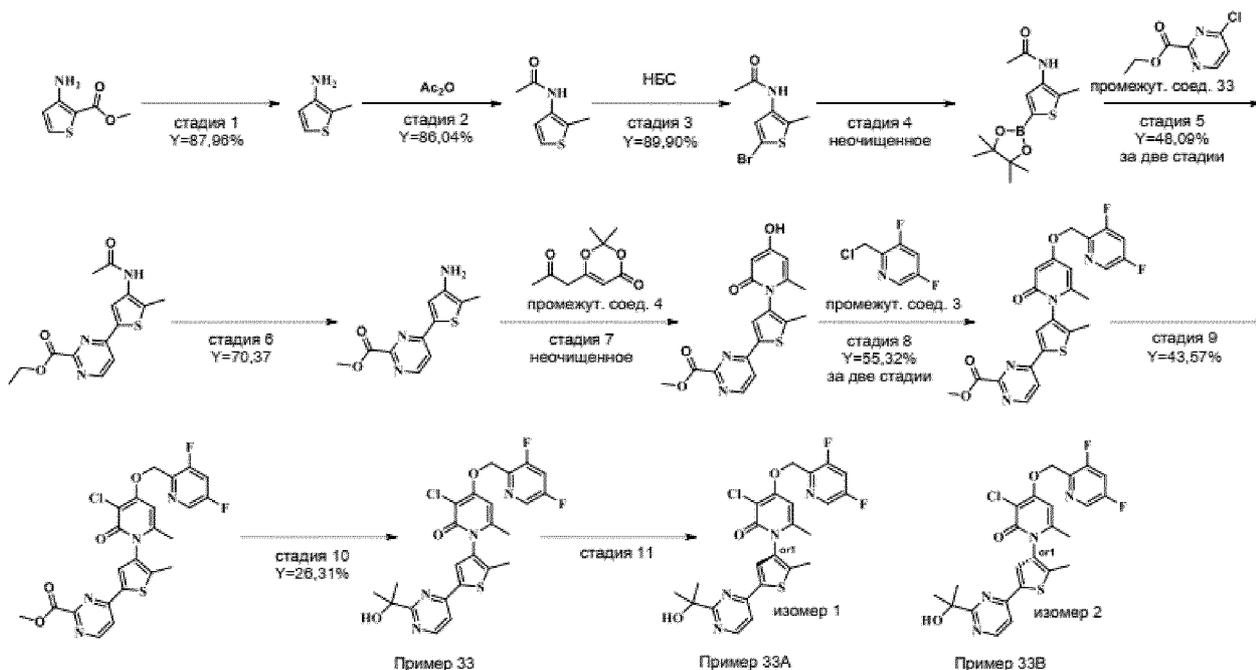
Пример 32С:

[00477] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 525,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,15–8,04 (м, 1H), 7,80 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 5,49 (д, 2H), 5,12 (с, 1H), 3,05–2,89 (м, 1H), 2,83–2,74 (м, 1H), 2,15–2,09 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,50 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,16, -122,33, -122,35.

Пример 32D:

[00478] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 525,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,13–8,04 (м, 1H), 7,80 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 5,49 (д, 2H), 5,12 (с, 1H), 3,03–2,87 (м, 1H), 2,85–2,73 (м, 1H), 2,19–2,08 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,50 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,16, -122,33, -122,35.

Пример 33А, 33В



Стадия 1: Получение 2-метилтиофен-3-амина:

[00479] К перемешиваемому раствору ЛАГ (14,49 г, 381,70 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане добавляли метил-3-аминотиофен-2-карбоксилат (30,00 г, 190,85 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане по каплям при 95 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 95 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. ЖХМС прошла нормально. Смесь оставляли охлаждаться до 0 °С. К указанной выше смеси добавляли воду (14,5 мл), 15% водный раствор NaOH (43,5 мл) и воду (14,5 мл), полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали EtOAc (3 x 50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-метилтиофен-3-амина (19,00 г, 87,96%) в виде черного масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 114,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,94 (д, 1H), 6,50 (д, 1H), 4,48 (шир., 2H), 2,11 (с, 3H).

Стадия 2: Получение N-(2-метилтиофен-3-ил)ацетамида:

[00480] К перемешиваемому раствору 2-метилтиофен-3-амина (10,00 г, 88,35 ммоль, 1,00 экв.) и CH₃COOK (11,27 г, 114,86 ммоль, 1,30 экв.) в толуоле добавляли Ac₂O (10,86 мл, 114,86 ммоль, 1,30 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ (30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением N-(2-метилтиофен-3-ил)ацетамида (11,80 г, 86,04%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 156,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,41 (с, 1H), 7,22–7,11 (м, 2H), 2,27 (с, 3H), 2,01 (с, 3H).

Стадия 3: Получение N-(5-бром-2-метилтиофен-3-ил)ацетамида:

[00481] К перемешиваемому раствору N-(2-метилтиофен-3-ил)ацетамида (11,80 г, 76,02 ммоль, 1,00 экв.) и 1-бромширолидин-2,5-диона (13,53 г, 76,02 ммоль, 1,00 экв.) в ацетонитриле при комнатной температуре в воздушной атмосфере. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении.

Полученную смесь разводили солевым раствором (50 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (3 x 20 мл). Затем органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением N-(5-бром-2-метилтиофен-3-ил)ацетамида (16,00 г, 89,90%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 233,9$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,52 (с, 1H), 7,25 (с, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,00 (с, 3H).

Стадия 4: Получение N-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-3-ил]ацетамида: [00482] К перемешиваемому раствору N-(5-бром-2-метилтиофен-3-ил)ацетамида (10,00 г, 42,71 ммоль, 1,00 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (14,10 г, 55,53 ммоль, 1,30 экв.) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли CH_3COOK (12,58 г, 128,14 ммоль, 3,00 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1,56 г, 2,13 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 100 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали 1,4-диоксаном (3 x 10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением N-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-3-ил]ацетамида (11,00 г, неочищенный) в виде черного твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 282,2$.

Стадия 5: Получение этил-4-(4-ацетида-5-метилтиофен-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата: [00483] К перемешиваемому раствору N-[2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)тиофен-3-ил]ацетамида (9,00 г, 32,00 ммоль, предположительно выход 100%, 1,00 экв.) и этил-4-хлорпиримидин-2-карбоксилата (7,76 г, 41,61 ммоль, 1,30 экв.) в 1,4-диоксане/ H_2O (50мл /10 мл) добавляли K_2CO_3 (13,27 г, 96,02 ммоль, 3,00 экв.) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (2,61 г, 3,20 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разводили солевым раствором (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Затем органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-4-(4-ацетида-5-метилтиофен-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата (4,70 г, 48,09%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306,1$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 9,64 (с, 1H), 8,85 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,03 (д, 1H), 4,44-4,32 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,38-1,31 (м, 3H).

Стадия 6: Получение метил-4-(4-амино-5-метилтиофен-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата: [00484] К перемешиваемому раствору этил-4-(4-ацетида-5-метилтиофен-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата (4,70 г, 15,39 ммоль, 1,00 экв.) $\text{HCl}(\text{r})$ в MeOH (10 мл, 4M в MeOH) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-4-(4-амино-5-метилтиофен-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата (2,70 г, 70,37%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 250,0$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,78 (д, 1H), 7,84 (д, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,81 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,22 (с, 3H).

Стадия 7: Получение метил-4-[4-(4-гидрокси-2-метил-6-оксопиридин-1-ил)-5-метилтиофен-2-ил]пиримидин-2-карбоксилата:

[00485] К перемешиваемому раствору метил-4-(4-амино-5-метилтиофен-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата (1,70 г, 6,81 ммоль, 1,00 экв.) и 2,2-диметил-6-(2-оксопропил)-1,3-диоксин-4-она (1,63 г, 8,86 ммоль, 1,30 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. К указанной выше смеси добавляли конц. H₂SO₄ (0,67 г, 6,81 ммоль, 1,00 экв.) по каплям в течение 1 мин при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при 90 °С. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с Et₂O (100 мл). Осажденное твердое вещество собирали фильтрацией и промывали Et₂O (5 x 6 мл) с получением метил-4-[4-(4-гидрокси-2-метил-6-оксопиридин-1-ил)-5-метилтиофен-2-ил]пиримидин-2-карбоксилата (2,00 г, 82,06%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 358,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,75 (с, 1H), 8,94–8,91 (м, 1H), 8,12–8,08 (м, 1H), 8,01 (д, 1H), 5,95 (д, 1H), 5,59 (д, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,20 (с, 3H), 1,94 (с, 3H).

Стадия 8: Получение метил-4-(4-{4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2-метил-6-оксопиридин-1-ил}-5-метилтиофен-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата:

[00486] К перемешиваемому раствору метил-4-[4-(4-гидрокси-2-метил-6-оксопиридин-1-ил)-5-метилтиофен-2-ил]пиримидин-2-карбоксилата (1,20 г, 3,35 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридина (600,42 мг, 3,69 ммоль, 1,10 экв.) в ДМФА (3 мл) добавляли 18-краун-6 (90,12 мг, 0,33 ммоль, 0,10 экв.) и K₂CO₃ (2,32 г, 16,79 ммоль, 5,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 60 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь выливали в воду (20 мл), затем экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-4-(4-{4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2-метил-6-оксопиридин-1-ил}-5-метилтиофен-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата (900 мг, 55,32%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 485,0.

Стадия 9: Получение метил-4-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-5-метилтиофен-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата:

[00487] К перемешиваемому раствору метил-4-(4-{4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2-метил-6-оксопиридин-1-ил}-5-метилтиофен-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата (900 мг, 1,85 ммоль, 1,00 экв.) и NCS (322 мг, 2,41 ммоль, 1,30 экв.) в ИПС (4 мл) добавляли 2,2-дихлоруксусную кислоту (24 мг, 0,18 ммоль, 0,10 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 60 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь выливали в солевой раствор (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Затем органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной CombiFlash хроматографией с получением метил-4-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-5-метилтиофен-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата (420 мг, 43,57%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 519,0. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,94 (д, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,13–8,08 (м, 1H), 8,08 (д, 1H), 8,07 (д, 1H), 6,77–6,74 (м, 1H), 5,48 (д, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,06 (с, 3H).

Стадия 10: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-{5-[2-(2-гидроксипропан-2-

ил)пиримидин-4-ил]-2-метилтиофен-3-ил}-6-метилпиридин-2-она:

[00488] К перемешиваемому раствору метил-4-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-6-метил-2-оксопиримидин-1-ил}-5-метилтиофен-2-ил)пиримидин-2-карбоксилата (380 мг, 0,73 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли MeMgBr (3,66 мл, 7,32 ммоль, 10,00 экв., 2М в ТГФ) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили прибавлением насыщ. NH₄Cl (водн.) (20 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной CombiFlash хроматографией с получением неочищенного 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-1-{5-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилтиофен-3-ил}-6-метилпиридин-2-она (154 мг, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. Неочищенный продукт (154 мг) дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-1-{5-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилтиофен-3-ил}-6-метилпиридин-2-она (100 мг, 26,31%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 519,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,80 (д, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,16–8,03 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,03 (с, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,52 (с, 6H).

Стадия 11: Получение отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-1-{5-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилтиофен-3-ил}-6-метилпиридин-2-она и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-1-{5-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилтиофен-3-ил}-6-метилпиридин-2-она:

[00489] Рацемическую смесь (100,00 мг) разделяли препаративной ВЭЖХ с получением отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-1-{5-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилтиофен-3-ил}-6-метилпиридин-2-она (Пример 33А, изомер 1, 26,20 мг, э.и. = 100%) в виде светло-желтого твердого вещества и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-1-{5-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-2-метилтиофен-3-ил}-6-метилпиридин-2-она (Пример 33В, изомер 2, 33,50 мг, э.и. = 99,70%) в виде белого твердого вещества.

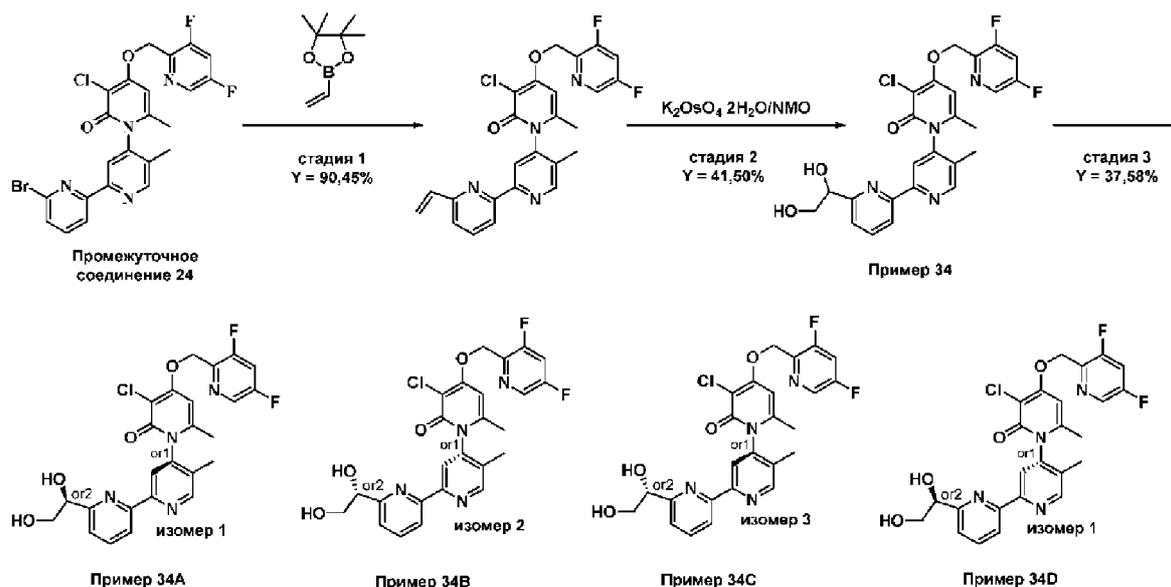
Пример 33А:

[00490] ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 519,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,80 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,15–8,06 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,76 (д, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,03 (с, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,53 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,17, -120,20, -122,40, -122,43.

Пример 33В:

[00491] ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 519,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,80 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,17–8,04 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,75 (д, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,48 (с, 2H), 5,03 (с, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,53 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,17, -120,20, -122,40, -122,43.

Пример 34А, 34В, 34С, 34D



Стадия 1: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-(6-этилпиридин-2-ил)-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00492] К перемешиваемой смеси 2'-(6-бромпиридин-2-ил)-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (220 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв.), K_2CO_3 (114 мг, 0,82 ммоль, 2,00 экв.) и 2-этил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (128 мг, 0,82 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (3,50 мл) и H_2O (0,70 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (35 мг, 0,04 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь очищали обращенно-фазной CombiFlash хроматографией с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-(6-этилпиридин-2-ил)-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (180 мг, 90,45%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 481,0$.

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(1,2-дигидроксиэтил)пиридин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00493] К перемешиваемой смеси NMO (88 мг, 0,75 ммоль, 2,00 экв.) и 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-(6-этилпиридин-2-ил)-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (180 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (2 мл) и t-BuOH (0,66 мл) добавляли $K_2OsO_4 \cdot 2H_2O$ (78 мг, 0,19 ммоль, 0,50 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором тиосульфата натрия (водн.) (30 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт (150 мг) очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(1,2-дигидроксиэтил)пиридин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (80 мг, 41,50%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 515,1$.

Стадия 3: Получение отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(1,2-дигидроксиэтил)пиридин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(1,2-дигидроксиэтил)пиридин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она, и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(1,2-дигидроксиэтил)пиридин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-

бипиридин]-2-она, и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(1,2-дигидроксиэтил)пиридин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00494] Рацемат 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(1,2-дигидроксиэтил)пиридин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (120 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением двух пиков. Первый пик разделяли препаративной хиральной СФХ с получением **Примера 34А** (10,2 мг, э.и. = 99,32%) и **Примера 34В** (8,3 мг, э.и. = 96,92%) в виде белого твердого вещества. Второй пик разделяли препаративной хиральной СФХ с получением **Примера 34С** (16 мг, э.и. = 100%) и **Примера 34Д** (10,6 мг, э.и. = 98,18%) в виде белого твердого вещества.

Пример 34А:

[00495] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 515,05. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,11 (тд, 1H), 7,94 (т, 1H), 7,54 (д, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 5,45 (д, 1H), 4,74–4,58 (м, 2H), 3,83–3,69 (м, 1H), 3,62–3,48 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,97 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,13, -120,15, -122,34, -122,36.

Пример 34В:

[00496] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 515,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,11 (тд, 1H), 7,94 (т, 1H), 7,54 (д, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 5,45 (д, 1H), 4,74–4,58 (м, 2H), 3,83–3,69 (м, 1H), 3,62–3,48 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,97 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,13, -120,15, -122,34, -122,36.

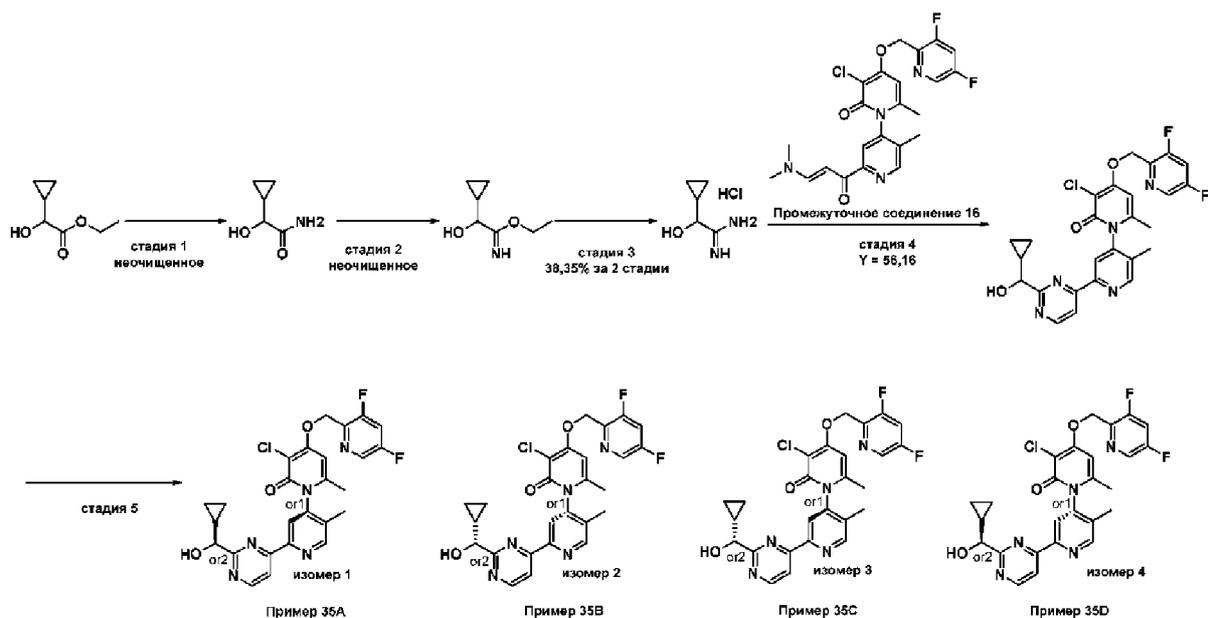
Пример 34С:

[00497] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 515,10. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,78 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,29–8,23 (м, 1H), 8,11 (ддд, 1H), 7,95 (т, 1H), 7,55 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,45 (д, 1H), 4,74–4,55 (м, 2H), 3,83–3,72 (м, 1H), 3,66–3,47 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,98 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,13, -120,15, -122,34, -122,36.

Пример 34Д:

[00498] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 515,05. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,78 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,29–8,23 (м, 1H), 8,11 (ддд, 1H), 7,95 (т, 1H), 7,55 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,45 (д, 1H), 4,74–4,55 (м, 2H), 3,83–3,72 (м, 1H), 3,66–3,47 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,98 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,13, -120,15, -122,34, -122,36.

Пример 35А, 35В, 35С, 35Д



Стадия 1: Получение 2-циклопропил-2-гидроксиацетамида:

[00499] К перемешиваемому раствору этил-2-циклопропил-2-гидроксиацетата (1,20 г, 8,33 ммоль, 1,00 экв.) в ацетоне (20 мл) и H₂O (20 мл) добавляли MnO₂ (1,45 г, 16,66 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (РЕ:ЕА = 1:1, R_f = 0,2). Полученную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали под вакуумом с получением 2-циклопропил-2-гидроксиацетамида (1,00 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,24–6,91 (м, 2H), 5,16 (с, 1H), 3,56–3,41 (м, 1H), 1,17–0,87 (м, 1H), 0,43–0,23 (м, 4H).

Стадия 2 и 3: Получение 2-циклопропил-2-гидроксиэтанамидата гидрохлорида:

[00500] К перемешиваемому раствору 2-циклопропил-2-гидроксиацетамида (800 мг, 6,949 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли тетрафторборанид триэтилоксидания (1716 мг, 9,034 ммоль, 1,30 экв.) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при КТ в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного этил-2-циклопропил-2-гидроксиэтанамидата. Указанный выше остаток растворяли в метаноле (20 мл), к указанной выше смеси добавляли NH₃(г) в MeOH (20 мл) при 0 °С в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при КТ. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ЕА (20 мл). Полученную смесь фильтровали, к фильтрату добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (5 мл) при 0 °С, полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С в атмосфере азота. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали ЕА (3 x 10 мл). Это дало 2-циклопропил-2-гидроксиэтанамидата гидрохлорид (400 мг, 38,35%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,21–8,54 (м, 4H), 6,69–5,55 (м, 1H), 3,94 (д, 1H), 1,21–1,01 (м, 1H), 0,68–0,52 (м, 1H), 0,54–0,25 (м, 3H).

Стадия 4: Получение 3-хлор-2'--[2-[циклопропил(гидрокси)метил]пиримидин-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00501] Смесь 2-циклопропил-2-гидроксиэтанамидата гидрохлорида (285 мг, 1,89 ммоль, 3,00 экв.), 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (300 мг, 0,63 ммоль, 1,00 экв.) и K₂CO₃ (873 мг, 6,32 ммоль, 10,00 экв.) в ИПС перемешивали

в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь охлаждали до КТ и выливали в 10 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 10 мл).

Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄.

После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-2'-{2-[циклопропил(гидрокси)метил]пиримидин-4-ил}-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (190 мг, 56,16%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 526,0.

Стадия 5: Получение отн-3-хлор-2'-{2-[циклопропил(гидрокси)метил]пиримидин-4-ил}-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 35А и В, и С, и D):

Рацемат (190 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением смеси **Примера 35А и В** (90 мг) в виде белого твердого вещества и смеси **Примера 35С и D** (85 мг) в виде белого твердого вещества.

Первый рацемат (90 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **Примера 35А** (33,4 мг, 99,2%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и **Примера 35В** (30,3 мг, 99,7%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества.

Второй рацемат (85 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **Примера 35С** (26,7 мг, 99,8%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и **Примера 35D** (23,8 мг, 99,4%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества.

Пример 35А:

[00502] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 526,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,97 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,16–8,06 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,22 (д, 1H), 4,20 (т, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,39–1,29 (м, 1H), 0,50–0,37 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,17, -122,32, -122,35.

Пример 35В:

[00503] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 526,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,97 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,16–8,06 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,23 (д, 1H), 4,20 (т, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,38–1,24 (м, 1H), 0,49–0,34 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,16, -122,32, -122,34.

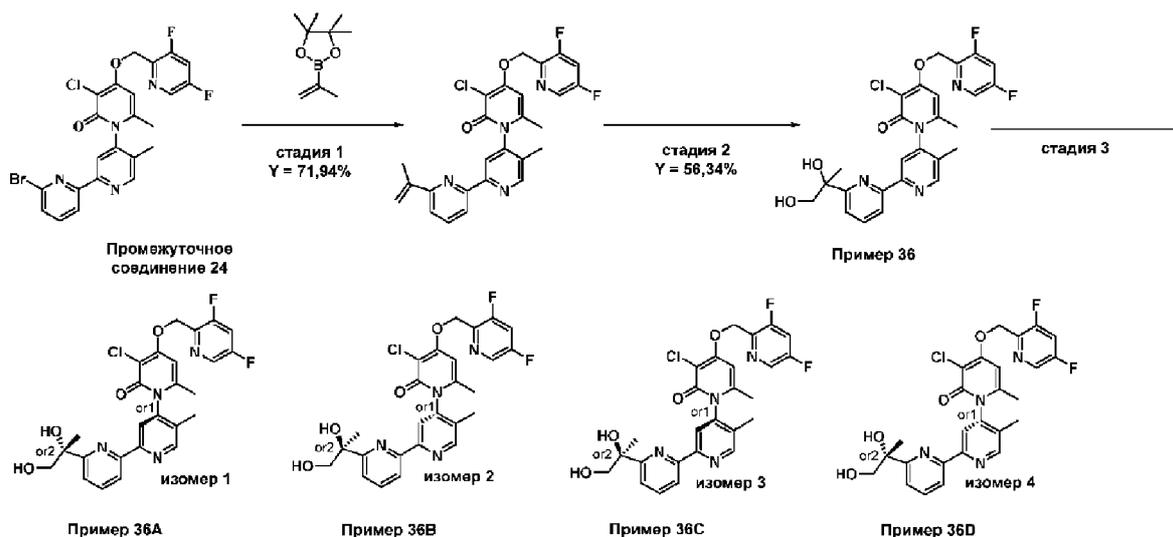
Пример 35С:

[00504] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 526,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,97 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,16–8,04 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,23 (д, 1H), 4,20 (т, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,40–1,29 (м, 1H), 0,49–0,36 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,16, -122,32, -122,34.

Пример 35D:

[00505] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 526,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,97 (д, 1H), 8,88 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,16–8,04 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,51 (д, 2H), 5,22 (д, 1H), 4,20 (т, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,39–1,28 (м, 1H), 0,46–0,38 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,17, -122,32, -122,35.

Пример 36А, 36В, 36С, 36D



Стадия 1: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-[6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил]-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00506] К перемешиваемому раствору 2'-(6-бромпиридин-2-ил)-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (300 мг, 0,56 ммоль, 1,00 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (142 мг, 0,84 ммоль, 1,50 экв.) в диоксане (4 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли CsF (170 мг, 1,12 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(PPh₃)₄ (130 мг, 0,11 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в насыщ. NH₄Cl (водн.) (20 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-[6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил]-[1,4'-бипиридин]-2-она (200 мг, 71,94%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 495,2

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00507] К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-[6-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-2-ил]-[1,4'-бипиридин]-2-она (200 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.) и NMO (57 мг, 0,48 ммоль, 2,00 экв.) в ТГФ (3 мл) и t-BuOH (1 мл) добавляли K₂OsO₄·2H₂O (45 мг, 0,12 ммоль, 0,50 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали ТГФ (2 x 3 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной CombiFlash хроматографией. Это дало 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (120 мг, 56,34%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 529,10. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,25 (м, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,93 (м, 1H), 7,67 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,19 (д, 1H), 4,59 (м, 1H), 3,69–3,48 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,43 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСO) δ -120,12, -120,14, -122,33, -122,35.

Стадия 3: Получение отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она, и отн-

3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она, и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00508] 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(1,2-дигидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (120 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **Примера 36А** (11,6 мг, э.и. = 100%), **Примера 36В** (13,1 мг, э.и. = 99,34%) и смеси **Примера 36С и D** (56,0 мг) в виде белого твердого вещества. Смесь **Примера 36С и D** (56,0 мг) дополнительно разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **Примера 36С** (10,4 мг, э.и. = 100%) и **Примера 36D** (11,5 мг, э.и. = 99,78%) в виде белого твердого вещества.

Пример 36А:

[00509] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 529,05. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,26 (м, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,67 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 5,20 (д, 1H), 4,60 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,44 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,11, -120,14, -122,30, -122,33.

Пример 36В:

[00510] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 529,05. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,77 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,26 (м, 1H), 8,11 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,67 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 5,20 (д, 1H), 4,60 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,44 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,11, -120,14, -122,31, -122,33.

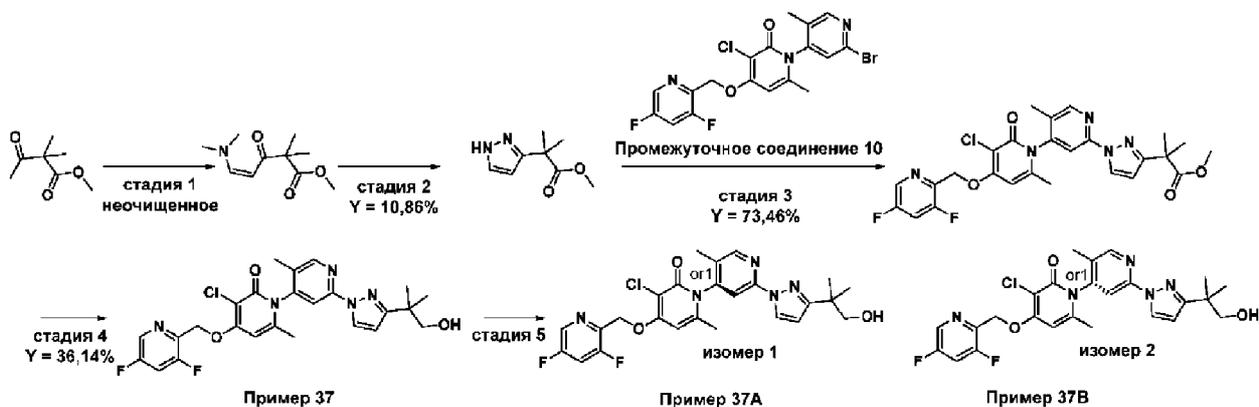
Пример 36С:

[00511] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 529,10. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,16–7,98 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,48 (д, 2H), 5,24 (с, 1H), 4,64 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,43 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,04, -120,06, -122,13, -122,16.

Пример 36D:

[00512] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 529,10. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,76 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,16–7,98 (м, 1H), 7,94 (м, 1H), 7,66 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,48 (д, 2H), 5,24 (с, 1H), 4,64 (м, 1H), 3,60 (м, 2H), 2,06 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,43 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,09, -120,11, -122,26, -122,28.

Пример 37А, 37В



Стадия 1: Получение метил(4Z)-5-(диметиламино)-2,2-диметил-3-оксопент-4-еноата:

[00513] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли метил-2,2-диметил-3-оксобутаноат (4 г, 27,745 ммоль, 1 экв.) и ДМФА-ДМА (25 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 200,1.

Стадия 2: Получение метил-2-метил-2-(1H-пиразол-3-ил)пропаноата:

[00514] В круглодонную колбу объемом 100 мл добавляли метил-(4Z)-5-(диметиламино)-2,2-диметил-3-оксопент-4-еноат (1,50 г, неочищенный) и гидразин (10 мл, 1М в ТГФ) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной CombiFlash хроматографией. Это дало метил-2-метил-2-(1H-пиразол-3-ил)пропаноат (500 мг, 10,86%) в виде бесцветного масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 169,2. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,60–7,53 (м, 1H), 7,25–6,98 (м, 1H), 6,30–6,21 (м, 1H), 3,72 (с, 3H), 1,64 (с, 6H).

Стадия 3: Получение метил-2-(1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-ил)-2-метилпропаноата:

[00515] К раствору метил-2-метил-2-(1H-пиразол-3-ил)пропаноата (220 мг, 1,31 ммоль, 1,50 экв.) и 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (400 мг, 0,87 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли CuI (33 мг, 0,17 ммоль, 0,20 экв.), K₂CO₃ (185 мг, 1,75 ммоль, 2,00 экв.) и (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (49 мг, 0,35 ммоль, 0,40 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-2-(1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-ил)-2-метилпропаноата (350 мг, 73,46%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 544,3. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 8,47–8,43 (м, 1H), 8,43–8,40 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,36–7,30 (м, 1H), 6,43–6,35 (м, 2H), 5,45–5,40 (м, 2H), 3,68 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,62 (с, 3H), 1,60 (с, 3H).

Стадия 4: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00516] К перемешиваемому раствору метил-2-(1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-ил)-2-метилпропаноата (300 мг, 0,55 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (3 мл) и MeOH (3 мл) добавляли NaBH₄ (625 мг, 16,56 ммоль, 30,00 экв.) порциями при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (100 мг, 35,14%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 516,3.

Стадия 5: Получение отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00517] Рацемат 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (80 мг) разделяли препаративной хиральной СФХ с получением отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 37А**, 28,6 мг, э.и. = 97,82%) в виде белого твердого вещества и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 37В**, 22,8 мг, э.и. = 98,44%) в виде белого твердого вещества.

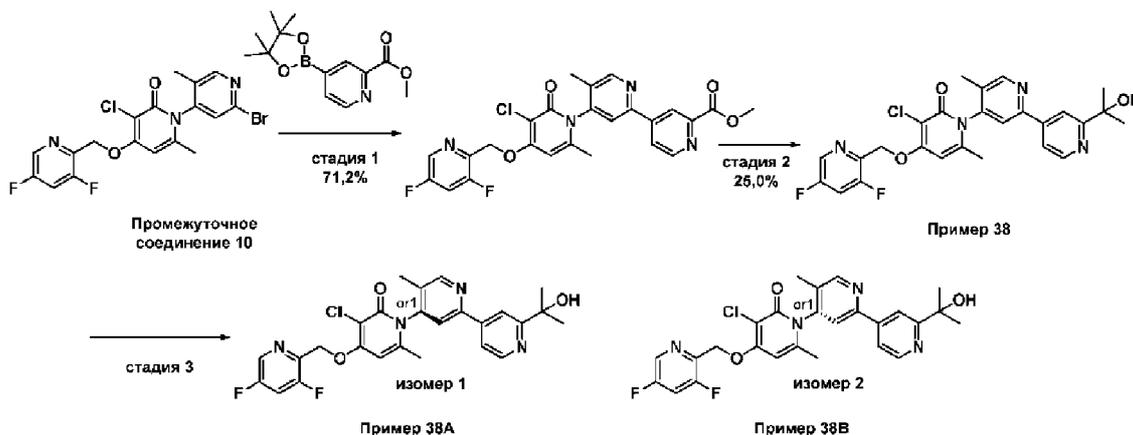
Пример 37А:

[00518] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 516,05. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,67–8,59 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,52–8,45 (м, 1H), 8,17–8,03 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,57–6,45 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,64 (т, 1H), 3,47 (д, 2H), 2,01 (с, 6H), 1,25 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,148, -120,173, -122,343, -122,369.

Пример 37В:

[00519] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 516,05. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,69–8,59 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,52–8,47 (м, 1H), 8,17–8,06 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,56–6,46 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,64 (т, 1H), 3,47 (д, 2H), 2,01 (с, 6H), 1,25 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,145, -120,170, -122,340, -122,365.

Пример 38А, 38В



Стадия 1: Получение метил-4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиридин-2-карбоксилата:

[00520] К перемешиваемой смеси 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (500 мг, 1,09 ммоль, 1,00 экв.) и метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксилата (576 мг, 2,19 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (15 мл) и H₂O (3 мл) добавляли CsF (332 мг, 2,19 ммоль, 2,00 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (80 мг, 0,11 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при 100 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали EtOAc (3 x 50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиридин-2-карбоксилата (400 мг, 71,23%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 513,1.

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00521] К перемешиваемому раствору метил-4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиридин-2-карбоксилата (400 мг, 0,78 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли MeMgBr (2,60 мл, 7,80 ммоль, 10,00 экв., 3М в ТГФ) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили прибавлением насыщ. NH₄Cl (водн.) (20 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Это дало 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (100 мг, 25,00%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 512,9.

Стадия 3: Получение опти-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она и опти-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00522] 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (140 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **Примера 38А** (41,3 мг, э.и. = 100%) и **Примера 38В** (43,8 мг, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества.

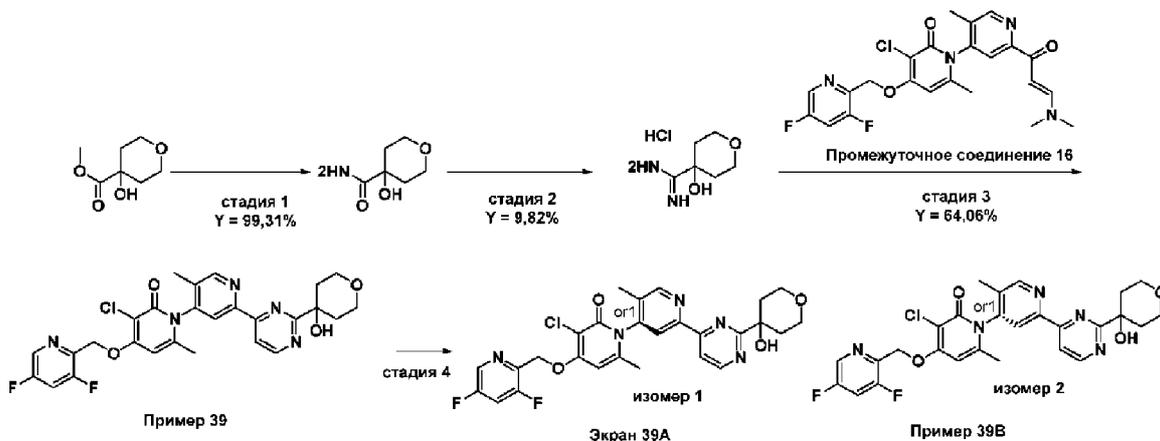
Пример 38А:

[00523] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 513,10. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,84 (с, 1H), 8,65–8,57 (м, 2H), 8,39 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (тд, 1H), 7,92 (дд, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,33 (с, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,49 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,16, -122,33, -122,36.

Пример 38В:

[00524] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 513,10. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,84 (с, 1H), 8,65–8,57 (м, 2H), 8,39 (т, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (ддд, 1H), 7,91 (дд, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,32 (с, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,49 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,16, -122,33, -122,36.

Пример 39А, 39В



Стадия 1: Получение 4-гидроксиоксан-4-карбоксамида:

[00525] Раствор метил-4-гидроксиоксан-4-карбоксилата (3 г, 18,73 ммоль, 1,00 экв.) в NH₃(г) в MeOH (30 мл, 4М) перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. Полученную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали под вакуумом, с получением 4-гидроксиоксан-4-

карбоксамида (2,70 г, 99,31%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,15 (д, 2H), 5,30 (с, 1H), 3,83–3,48 (м, 4H), 2,09–1,75 (м, 2H), 1,42–1,17 (м, 2H).

Стадия 2: Получение 4-гидроксиоксан-4-карбоксимида гидрохлорида:

[00526] К раствору 4-гидроксиоксан-4-карбоксамида (2,70 г, 18,60 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (60 мл) добавляли тетрафторборанид; триэтилоксидания (5,30 г, 27,90 ммоль, 1,50 экв.) порциями при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (40 мл). К указанному выше раствору добавляли NH₃(г) в MeOH (30 мл, 4M) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение еще 3 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EA (50 мл). К указанному выше раствору добавляли HCl (газ) в 1,4-диоксане (10 мл, 7M) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение еще 30 мин при комнатной температуре. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали EA (10 мл). остаток на фильтре концентрировали под вакуумом. С получением 4-гидроксиоксан-4-карбоксимида гидрохлорида (330 мг, 9,82%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(4-гидроксиоксан-4-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00527] Смесь 4-гидроксиоксан-4-карбоксимида гидрохлорида (380 мг, 2,10 ммоль, 5,00 экв.), K₂CO₃ (580 мг, 4,20 ммоль, 10,00 экв.) и 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (200 мг, 0,42 ммоль, 1,00 экв.) в ИПС (5 мл) перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили EA (200 мл). Полученную смесь промывали водой (2 x 100 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ (EA 0,1% Et₃N) с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(4-гидроксиоксан-4-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (200 мг, неочищенный). Неочищенный продукт дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(4-гидроксиоксан-4-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (150 мг, 64,06%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 556,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,07 (с, 2H), 8,76 (с, 2H), 6,29 (шир., 1H), 3,81–3,70 (м, 2H), 3,69–3,64 (м, 2H), 2,20–1,95 (м, 2H), 1,58–1,52 (м, 2H).

Стадия 4: Получение отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(2-(4-гидроксиоксан-4-ил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(2-(4-гидроксиоксан-4-ил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00528] 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(4-гидроксиоксан-4-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (150 мг) выделяли с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ с получением отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(2-(4-гидроксиоксан-4-ил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 39А, изомер 1**, 37,2 мг, э.и. = 99,58%) и отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(2-(4-гидроксиоксан-4-ил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 39В, изомер 2**, 35,3 мг, э.и. = 99,63%) в виде белого твердого вещества.

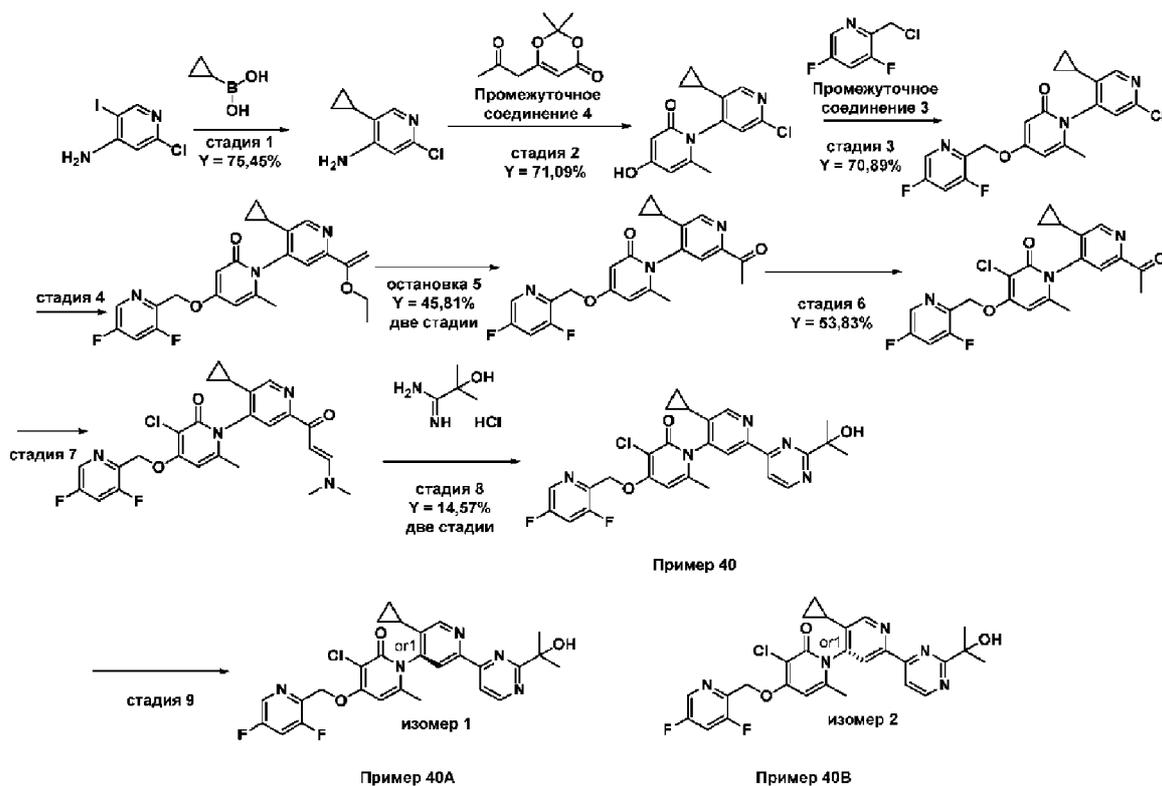
Пример 39А:

[00529] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 555,85. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,01 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,15–8,06 (м, 1H), 6,85 (д, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,33 (с, 1H), 3,88–3,67 (м, 4H), 2,35–2,15 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,72–1,60 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,13, -120,15, -122,31, -122,32.

Пример 39В:

[00530] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 555,90. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,01 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,64 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,14–8,06 (м, 1H), 6,85 (д, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,33 (с, 1H), 3,85–3,67 (м, 4H), 2,35–2,16 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,75–1,60 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,13, -120,15, -122,30, -122,32.

Пример 40А, 40В



Стадия 1 Получение 2-хлор-5-циклопропилпиридин-4-амина:

[00531] К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-йодпиридин-4-амина (5,00 г, 19,64 ммоль, 1,00 экв.), циклопропилбороновой кислоты (1,69 г, 19,64 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (30 мл) и H₂O (3 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,72 г, 0,98 ммоль, 0,05 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили добавлением воды (50 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали под вакуумом с получением 2-хлор-5-циклопропилпиридин-4-амина (2,50 г, 75,45%) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,60 (с, 1H), 6,51 (с, 1H), 6,28 (с, 2H), 1,67–1,43 (м, 1H), 0,98–0,75 (м, 2H), 0,64–0,43 (м, 2H).

Стадия 2: Получение 2'-хлор-5'-циклопропил-4-гидрокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00532] К перемешиваемому раствору 2-хлор-5-циклопропилпиридин-4-амина (2,40 г, 14,23 ммоль, 1,00 экв.) и 2,2-диметил-6-(2-оксопропил)-1,3-диоксин-4-она (5,24 г, 28,46 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (72 мл) при

комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 90 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. К указанной выше смеси добавляли H₂SO₄ (1,40 г, 14,23 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при 90 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры, затем концентрировали для удаления растворителя с последующим добавлением воды (20 мл). Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали Et₂O (3 x 10 мл) с получением 2'-хлор-5'-циклопропил-4-гидрокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (2,80 г, 71,09%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 277,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,84 (шир., 1H), 8,20 (с, 1H), 7,52 (с, 1H), 6,04-5,91 (м, 1H), 5,66-5,54 (м, 1H), 1,88 (с, 3H), 1,51-1,35 (м, 1H), 1,00-0,80 (м, 3H), 0,73-0,55 (м, 1H).

Стадия 3: Получение 2'-хлор-5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00533] К перемешиваемому раствору 2'-хлор-5'-циклопропил-4-гидрокси-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (2,90 г, 10,48 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридин (3,43 г, 20,96 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли K₂CO₃ (5,79 г, 41,92 ммоль, 4,00 экв.) и 18-краун-6 (277 мг, 1,04 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры.

Реакционную смесь выливали в воду (100 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 x 100 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали под вакуумом с получением 2'-хлор-5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (3,00 г, 70,89%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, *m/z*): [M+H]⁺ = 404,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62-8,57 (м, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,13-8,02 (м, 1H), 7,57 (с, 1H), 6,19-6,11 (м, 1H), 6,08-6,01 (м, 1H), 5,29-5,17 (м, 2H), 1,90 (с, 3H), 1,48-1,34 (м, 1H), 0,99-0,90 (м, 1H), 0,91-0,82 (м, 2H), 0,74-0,60 (м, 1H).

Стадия 4: Получение 5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-(1-этоксиэтинил)-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00534] К перемешиваемому раствору 2'-хлор-5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (3,00 г, 7,42 ммоль, 1,00 экв.) и трибутил(1-этоксиэтинил)станнана (5,37 г, 14,85 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли Pd(PPh₃)Cl₂ (260 мг, 0,37 ммоль, 0,05 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-(1-этоксиэтинил)-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,80 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

Стадия 5: Получение 2'-ацетил-5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00535] К перемешиваемому раствору 5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-(1-этоксиэтинил)-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,80 г, 4,09 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли конц. HCl (2 мл) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь выливали в

воду (40 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 50 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали под вакуумом с получением 2'-ацетил-5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,40 г, 45,81%, две стадии) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 412,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,63-8,57 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,12-8,04 (м, 1H), 7,75 (с, 1H), 6,18-6,11 (м, 1H), 6,08-6,02 (м, 1H), 5,24 (д, 2H), 2,64 (с, 3H), 1,86 (с, 3H), 1,56-1,43 (м, 1H), 1,14-0,94 (м, 3H), 0,88-0,76 (м, 1H).

Стадия 6: Получение 2'-ацетил-3-хлор-5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00536] К перемешиваемому раствору 2'-ацетил-5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,20 г, 2,91 ммоль, 1,00 экв.) и NCS (506 мг, 3,79 ммоль, 1,30 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли 2,2-дихлоруксусную кислоту (18 мг, 0,14 ммоль, 0,05 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь выливали в воду (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 30 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали под вакуумом с получением 2'-ацетил-3-хлор-5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (700 мг, 53,83%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 446,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66-8,57 (м, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,16-8,03 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,47 (с, 2H), 2,65 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,57-1,40 (м, 1H), 1,15-1,05 (м, 1H), 1,04-0,95 (м, 2H), 0,91-0,75 (м, 1H).

Стадия 7: Получение 3-хлор-5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00537] К перемешиваемому раствору 2'-ацетил-3-хлор-5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (680 мг, 1,52 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА-ДМА (20 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (440 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. Неочищенную смесь использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 501,2.

Стадия 8: Получение 3-хлор-5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00538] К перемешиваемому раствору 3-хлор-5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (440 мг, 0,87 ммоль, 1,00 экв.) и 2-гидрокси-2-метилпропанамид гидрохлорида (608 мг, 4,39 ммоль, 5,00 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли K₂CO₃ (364 мг, 2,63 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь выливали в воду (40 мл) при 0 °С. Полученную

смесь экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 x 50 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ, чистую фракцию концентрировали под вакуумом с получением 3-хлор-5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она (120 мг, 14,57%, за две стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 540,1.

Стадия 9: Получение отн-3-хлор-5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-5'-циклопропил-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-6-метил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00539] Рацемат (100 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением Примера 40А (30,9 мг, чистота 98,2%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и Примера 40В (37,7 мг, чистота 96,9%, э.и. = 99,48%) в виде белого твердого вещества.

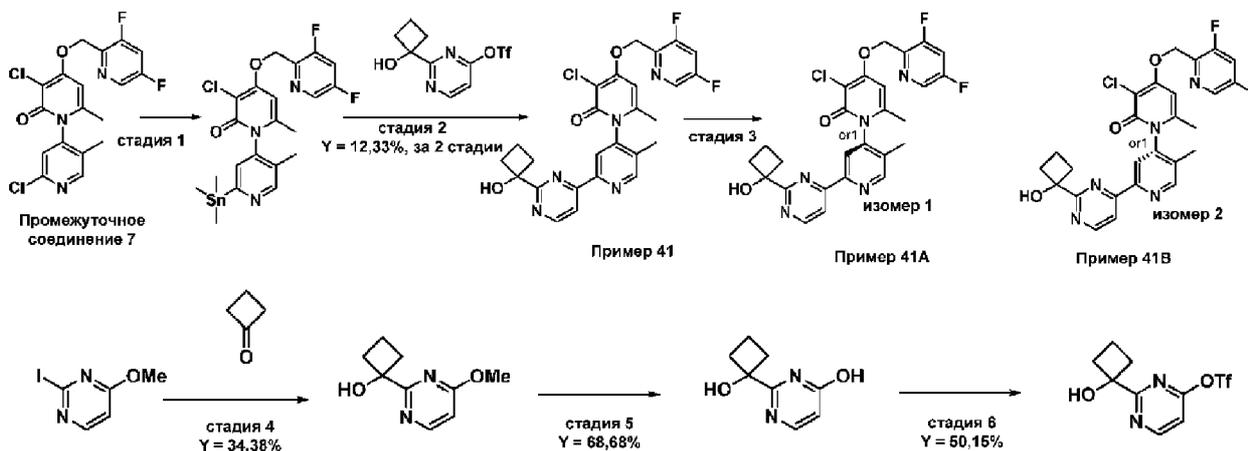
Пример 40А:

[00540] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 540,10. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00–8,93 (м, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,63–8,60 (м, 1H), 8,56(с, 1H) 8,25–8,18 (м, 1H), 8,15–8,07 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,52–5,48 (м, 2H), 5,26 (с, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,56–1,50 (м, 7H), 1,14–1,07 (м, 1H), 1,03–0,95 (м, 2H), 0,87–0,78 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,11, -120,13, -122,29, -122,31.

Пример 40В:

[00541] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 539,85. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,99–8,94 (м, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,63–8,60 (м, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,23–8,19 (м, 1H), 8,15–8,06 (м, 1H), 6,86 (с, 1H), 5,54–5,45 (м, 2H), 5,26 (с, 1H), 2,03 (с, 3H), 1,57–1,50 (м, 7H), 1,17–1,05 (м, 1H), 1,02–0,93 (м, 2H), 0,88–0,77 (м, 1H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,10, -120,12, -122,27, -122,29.

Пример 41А, 41В



Стадия 1: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-(триметилстанил)-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00542] К перемешиваемой смеси 2',3-дихлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (500 мг, 1,21 ммоль, 1,00 экв.) и Sn₂Me₆ (1,59 г, 4,85 ммоль, 4,00 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли AsPh₃ (185 мг, 0,61 ммоль, 0,50 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (170 мг, 0,24 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили этилацетатом (50 мл). Полученную смесь промывали 5x20 мл насыщ. KF водн. Объединенные органические слои промывали

солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-(триметилстаннил)-[1,4'-бипиридин]-2-она (700 мг, неочищенный) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 541,9.

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидроксициклобутил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00543] К перемешиваемой смеси 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-(триметилстаннил)-[1,4'-бипиридин]-2-она (700 мг, предположительно выход 100%, 0,93 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(1-гидроксициклобутил)пиримидин-4-илтрифторметансульфоната (827 мг, 2,78 ммоль, 3,00 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (194 мг, 0,29 ммоль, 0,30 экв.) и CuI (176 мг, 0,96 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением неочищенного продукта (200 мг), который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидроксициклобутил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (60 мг, 12,33%, за 2 стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 526,2.

Стадия 3: Получение отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидроксициклобутил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидроксициклобутил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00544] Рацемат 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(1-гидроксициклобутил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (60 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **Примера 41А** (21,6 мг, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком и **Примера 41В** (20,7 мг, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Пример 41А:

[00545] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 526,20. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,02 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,62–8,60 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,15–8,05 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 5,50 (с, 2H), 2,72–2,58 (м, 2H), 2,34–2,24 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,96–1,76 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,13, -120,15, -122,30, -122,32.

Пример 41В:

[00546] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 526,15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,02 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,62–8,60 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,11 (дд, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,68 (с, 1H), 5,50 (с, 2H), 2,71–2,59 (м, 2H), 2,35–2,54 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,96–1,78 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,13, -120,15, -122,31, -122,33.

Стадия 4: Получение 1-(4-метоксипиримидин-2-ил)циклобутан-1-ола:

[00547] К перемешиваемому раствору 2-иод-4-метоксипиримидина (8,00 г, 33,90 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (50 мл) добавляли i-PrMgCl (3,83 г, 37,29 ммоль, 1,10 экв., 2M в ТГФ) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °С в атмосфере азота. К указанной выше смеси

добавляли циклобутанон (3,09 г, 44,07 ммоль, 1,30 экв.) в толуоле (2 мл) по каплям в течение 2 мин при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1-(4-метоксипиримидин-2-ил)циклобутан-1-ола (2,10 г, 34,38%) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 183,0.

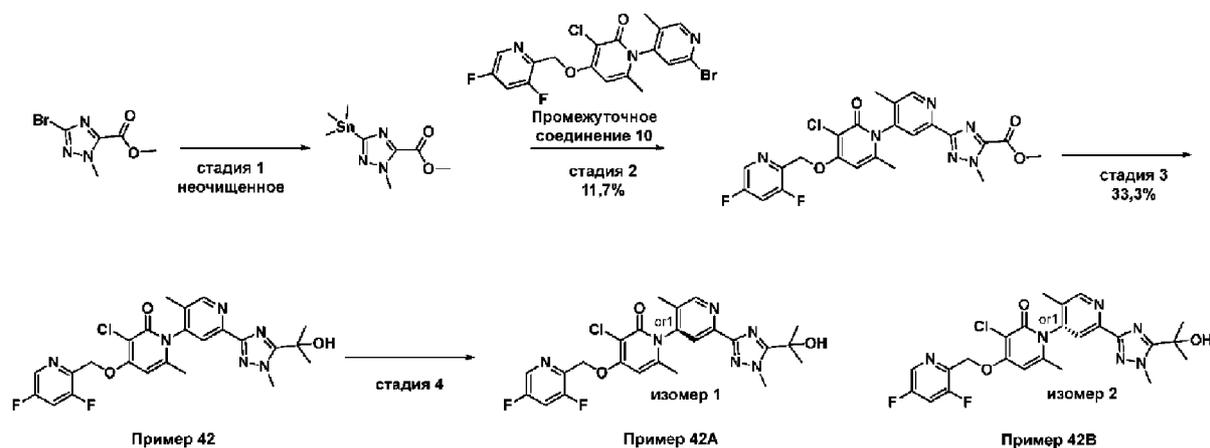
Стадия 5: Получение 2-(1-гидроксициклобутил)пиримидин-4-ола:

[00548] К перемешиваемому раствору 1-(4-метоксипиримидин-2-ил)циклобутан-1-ола (2,10 г, 11,65 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (20 мл) добавляли TMSI (9,33 г, 46,61 ммоль, 4,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с гексаном/EA (3/1) (3 x 20 мл) с получением 2-(1-гидроксициклобутил)пиримидин-4-ола (1,33 г, 68,68%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 167,1.

Стадия 6: Получение 2-(1-гидроксициклобутил)пиримидин-4-илтрифторметансульфоната:

[00549] К перемешиваемой смеси 2-(1-гидроксициклобутил)пиримидин-4-ола (1 г, 6,018 ммоль, 1 экв.) и пиридина (1,43 г, 18,05 ммоль, 3 экв.) в ДХМ (10 мл) добавляли Tf₂O (3,40 г, 12,04 ммоль, 2 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 5 мин при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, с получением 2-(1-гидроксициклобутил)пиримидин-4-илтрифторметансульфоната (900 мг, 50,15%) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 299,1.

Пример 42А, 42В



Стадия 1: Получение метил-2-метил-5-(триметилстаннил)-1,2,4-триазол-3-карбоксилата:

[00550] К перемешиваемому раствору метил-5-бром-2-метил-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (500 мг, 2,27 ммоль, 1,00 экв.) и Sn₂Me₆ (2,98 г, 9,08 ммоль, 4,00 экв.) в 1,4-диоксане добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (478 мг, 0,68 ммоль, 0,30 экв.) и AsPh₃ (208 мг, 0,68 ммоль, 0,30 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили EtOAc (100 мл). Остаток промывали KF (5 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки.

ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 306,1.

Стадия 2: Получение метил-5-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-2-метил-1,2,4-триазол-3-карбоксилата:

[00551] К перемешиваемой смеси метил-2-метил-5-(триметилстаннил)-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (500 мг, 1,64 ммоль, 1,00 экв.) и 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (450 мг, 0,98 ммоль, 0,60 экв.) в диоксане (40 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (230 мг, 0,32 ммоль, 0,20 экв.) и CuI (313 мг, 1,64 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-5-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-2-метил-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (100 мг, 11,76%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 517,2

Стадия 3: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00552] К перемешиваемому раствору метил-5-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-2-метил-1,2,4-триазол-3-карбоксилата (300 мг, 0,58 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли MeMgBr (1,93 мл, 5,80 ммоль, 10,00 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили прибавлением насыщ. NH₄Cl (водн.) (10 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Это дало 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (100 мг, 33,33%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 517,4.

Стадия 3: Получение опти-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она и опти-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00553] Рацемат 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-метил-1,2,4-триазол-3-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (55 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **Примера 42А** (26,2 мг, чистота 99,0%, э.и. = 100%) и **Примера 42В** (26,0 мг, чистота 99,4%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества.

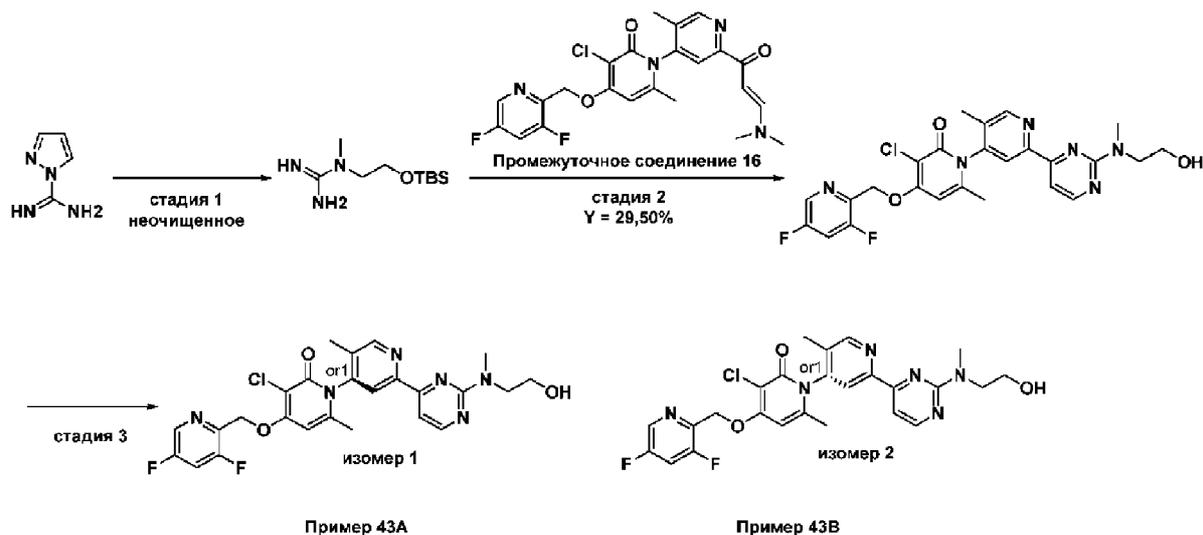
Пример 42А:

[00554] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 517,10. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,70-8,76 (м, 1H), 8,56-8,66 (м, 1H), 8,11 (т, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,09 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,59 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,16, -122,33, -122,36.

Пример 42В:

[00555] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 517,10. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,73 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,10 (т, 1H), 7,84 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,09 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,58 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,13, -120,16, -122,32, -122,35.

Пример 43А, 43В



Стадия 1: Получение N-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-N-метилгуанидина:

[00556] К смеси пиразол-1-карбоксимидамида (1,00 г, 9,08 ммоль, 1,00 экв.) и {2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}(метил)амин (1,72 г, 9,08 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (15 мл) добавляли ТЭА (2,76 г, 27,24 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 232,1.

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-{2-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]пиримидин-4-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00557] К раствору N-{2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]этил}-N-метилгуанидина (682 мг, 2,94 ммоль, 2,00 экв.) и 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (700 мг, 1,47 ммоль, 1,00 экв.) в ИПС (15 мл) добавляли K₂CO₃ (2037 мг, 14,74 ммоль, 10,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь выливали в воду (300 мл), экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 300 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-{2-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]пиримидин-4-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (230 мг, 29,50%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 529,2.

Стадия 3: Получение отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-{2-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]пиримидин-4-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 43А) и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-{2-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]пиримидин-4-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 43В):

[00558] Рацемат 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-{2-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]пиримидин-4-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (230 мг) разделяли препаративной хиральной СФХ с получением отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-{2-[(2-

гидроксиэтил)(метил)амино]пиримидин-4-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 43А**, 90,1 мг, э.и. = 100,00%) в виде белого твердого вещества и 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-2'-{2'-[(2-гидроксиэтил)(метил)амино]пиримидин-4-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 43В**, 83,3 мг, э.и. = 99,58%) в виде белого твердого вещества.

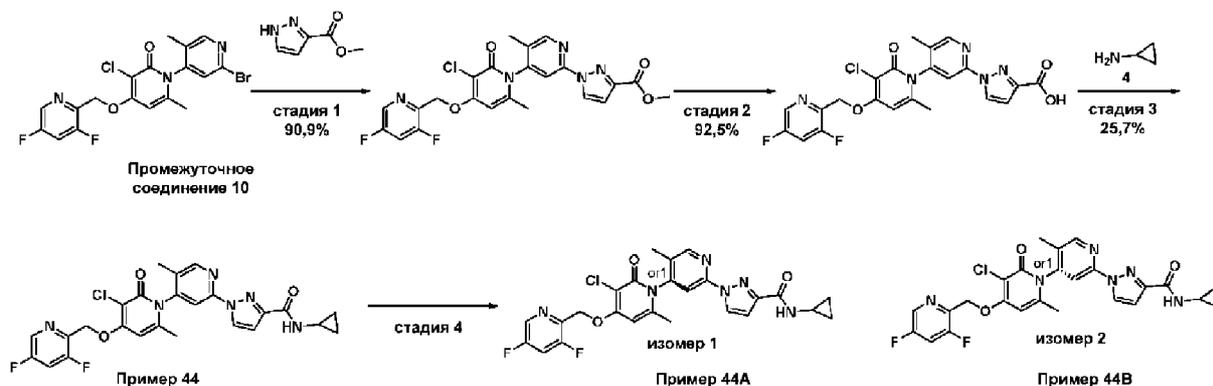
Пример 43А:

[00559] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 529,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,81 (с, 1H), 8,66–8,58 (м, 1H), 8,55–8,47 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,17–8,05 (м, 1H), 7,50 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,03–4,37 (шир., 1H), 3,86–3,68 (м, 2H), 3,66–3,58 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,96 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,109, -120,134, -122,296, -122,322.

Пример 43В:

[00560] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 529,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,81 (с, 1H), 8,65–8,58 (м, 1H), 8,55–8,48 (м, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,17–8,03 (м, 1H), 7,50 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,69 (шир., 1H), 3,85–3,69 (м, 2H), 3,66–3,56 (м, 2H), 3,22 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,96 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,104, -120,130, -122,287, -122,312.

Пример 44А, 44В



Стадия 1: Получение метил-1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоксилата:

[00561] К перемешиваемой смеси 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,00 г, 2,19 ммоль, 1,00 экв.) и метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (552 мг, 4,38 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли CuI (83 мг, 0,43 ммоль, 0,20 экв.), K₂CO₃ (605 мг, 4,38 ммоль, 2,00 экв.) и N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (124 мг, 0,87 ммоль, 0,40 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 90 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной атмосферы. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоксилата (1,00 г, 90,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 502,1.

Стадия 2: Получение 1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоновой кислоты:

[00562] Раствор метил-1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоксилата (1,00 г, 1,99 ммоль, 1,00 экв.) и LiOH (47 мг, 1,99 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (6 мл) и H₂O (6 мл) перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с

получением неочищенного продукта (Li соль) 1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоновой кислоты (0,90 г, 92,50%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 488,0.

Стадия 3: Получение 1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-N-циклопропилпиразол-3-карбоксамид:

[00563] Смесь 1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоновой кислоты (900 мг, 1,84 ммоль, 1,00 экв.), НАТУ (2,10 г, 5,53 ммоль, 3,00 экв.), DIEA (1,19 г, 9,22 ммоль, 5,00 экв.) в ДМФА (30 мл) перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли аминоклопропан (105 мг, 1,84 ммоль, 1,00 экв.), а полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при 80 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь выливали в воду (300 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 x 300 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ. Это дало 1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-N-циклопропилпиразол-3-карбоксамид (250 мг, 25,70%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 527,1.

Стадия 4: Получение опти-1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-N-циклопропилпиразол-3-карбоксамид и опти-1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-N-циклопропилпиразол-3-карбоксамид:

[00564] 1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-N-циклопропилпиразол-3-карбоксамид (200 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением

Примера 44А (88,0 мг, э.и. = 100,0%) и **Примера 44В** (69,6 мг, э.и. = 100,0%) в виде белого твердого вещества.

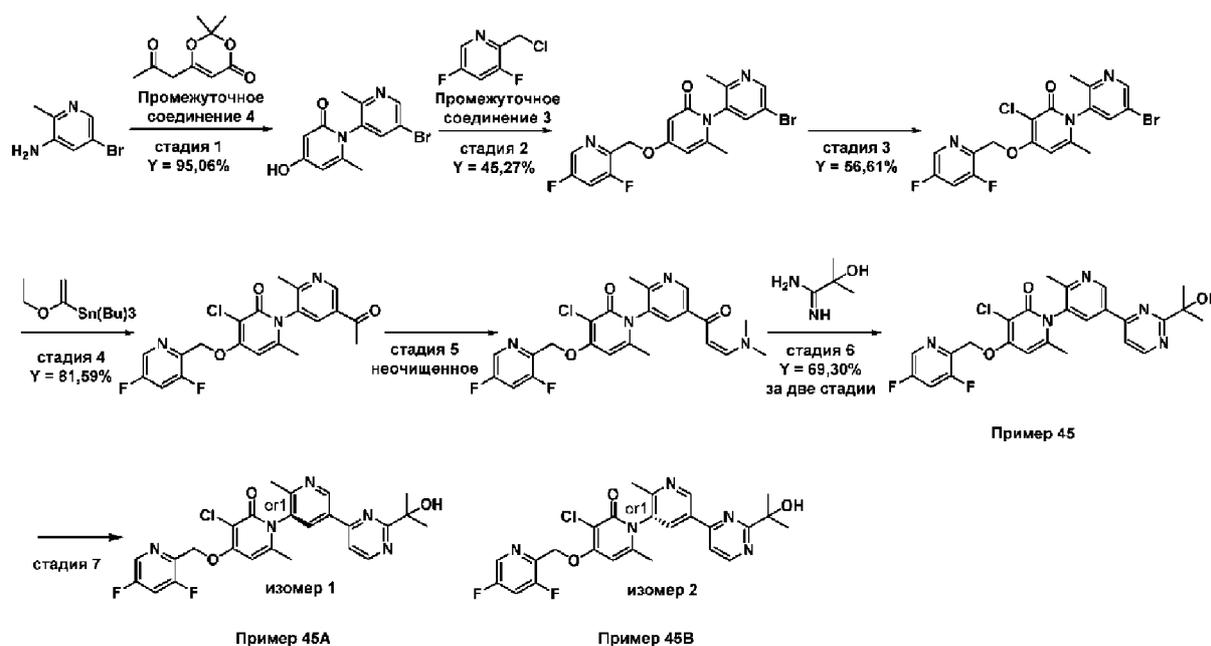
Пример 44А:

[00565] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 527,05. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68 (д, 1H), 8,65–8,58 (м, 2H), 8,38 (д, 1H), 8,11 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,51 (с, 2H), 2,83 (м, 1H), 2,06 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 0,75–0,61 (м, 2H), 0,64–0,56 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,17, -120,20, -122,35, -122,37.

Пример 44В:

[00566] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 527,05. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68 (д, 1H), 8,65–8,58 (м, 2H), 8,38 (д, 1H), 8,16–8,04 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,51 (с, 2H), 2,83 (м, 1H), 2,06 (с, 3H), 2,02 (с, 3H), 0,75–0,63 (м, 2H), 0,64–0,56 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,17, -120,20, -122,34, -122,37.

Пример 45А, 45В



Стадия 1: Получение 5'-бром-4-гидрокси-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она:

[00567] Раствор 5-бром-2-метилпиридин-3-амина (10,00 г, 53,46 ммоль, 1,00 экв.) и 2,2-диметил-6-(2-оксopропил)-1,3-диоксин-4-она (19,70 г, 106,92 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (100 мл) перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. К указанной выше смеси добавляли H₂SO₄ (3,99 мл, 74,85 ммоль, 1,40 экв.) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение еще 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли нагреваться до КТ. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (50 мл) и Et₂O (100 мл). Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали Et₂O (3 x 10 мл), с получением 5'-бром-4-гидрокси-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она (15,00 г, 95,06%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 294,9.

Стадия 2: Получение 5'-бром-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она:

[00568] К перемешиваемому раствору 5'-бром-4-гидрокси-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она (5,40 г, 18,29 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридина (5,98 г, 36,59 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФА (100 мл) добавляли K₂CO₃ (10,00 г, 73,18 ммоль, 4,00 экв.) и 18-краун-6 (1,45 г, 5,48 ммоль, 0,30 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 6 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли нагреваться до КТ. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 300 мл). Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 5'-бром-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она (4,30 г, 55,66%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 422,0.

Стадия 3: Получение 2-пропанола (3 x 3 мл) для получения 5'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она:

[00569] К перемешиваемому раствору 5'-бром-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она (4,90 г, 11,60 ммоль, 1,00 экв.) и NCS (1,55 г, 11,60 ммоль, 1,00 экв.) в ИПС (25 мл) добавляли 2,2-дихлоруксуную кислоту (0,45 г, 3,48 ммоль, 0,30 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С в атмосфере азота. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали 2-пропанолом (3 x 3 мл) с получением 5'-бром-3-хлор-4-[(3,5-

дифторпиридин-2-ил)метокси]-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она (3,00 г, 56,61%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 457,9. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,73 (д, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,19 (д, J = 2,2 Гц, 1H), 8,15–8,02 (м, 1H), 6,80 (д, 1H), 5,48 (д, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,96 (с, 3H).

Стадия 4: Получение 5'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она:

[00570] К перемешиваемой смеси 5'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она (2,40 г, 5,25 ммоль, 1,00 экв.) и трибутил(1-этоксиэтилен)станнана (3,80 г, 10,51 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,74 г, 1,05 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 120 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали EA (3x30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь растворяли в ТГФ (20 мл). К указанной выше смеси добавляли HCl (2 мл) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при комнатной температуре. Остаток подщелачивали до pH 9 насыщенным NaHCO₃ (водн.). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 5'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она (1,80 г, 81,59%) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 420,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,09 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,27 (д, 1H), 8,15–7,95 (м, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,27 (с, 3H), 1,95 (с, 3H).

Стадия 5: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-[(2Z)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она:

[00571] В круглодонную колбу объемом 250 мл добавляли 5'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-он (1,80 г, 4,28 ммоль, 1,00 экв.) и ДМФА-ДМА (30 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. Полученную смесь концентрировали под вакуумом с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-[(2Z)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она (неочищенный) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 475,0.

Стадия 6: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она:

[00572] К перемешиваемой смеси 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-[(2Z)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она (1,00 г, 2,10 ммоль, 1,00 экв.) и K₂CO₃ (1,74 г, 12,63 ммоль, 6,00 экв.) в 2-пропанол (20 мл) добавляли 2-гидрокси-2-метилпропанамид (1,08 г, 10,53 ммоль, 5,00 экв.) при комнатной температуре в воздушной атмосфере. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 80 °С. Смесь оставляли охлаждаться до КТ, а затем выливали в воду (200 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она (750 мг, 69,30%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 514,4.

Стадия 7: Получение отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она:

[00573] Рацемическую смесь (750 мг) выделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она (**Пример 45А**: 260,7 мг, э.и. = 100%) в виде желтого твердого вещества и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-2',6-диметил-[1,3'-бипиридин]-2-она (**Пример 45В**: 286,4 мг, э.и. = 100%) в виде желтого твердого вещества.

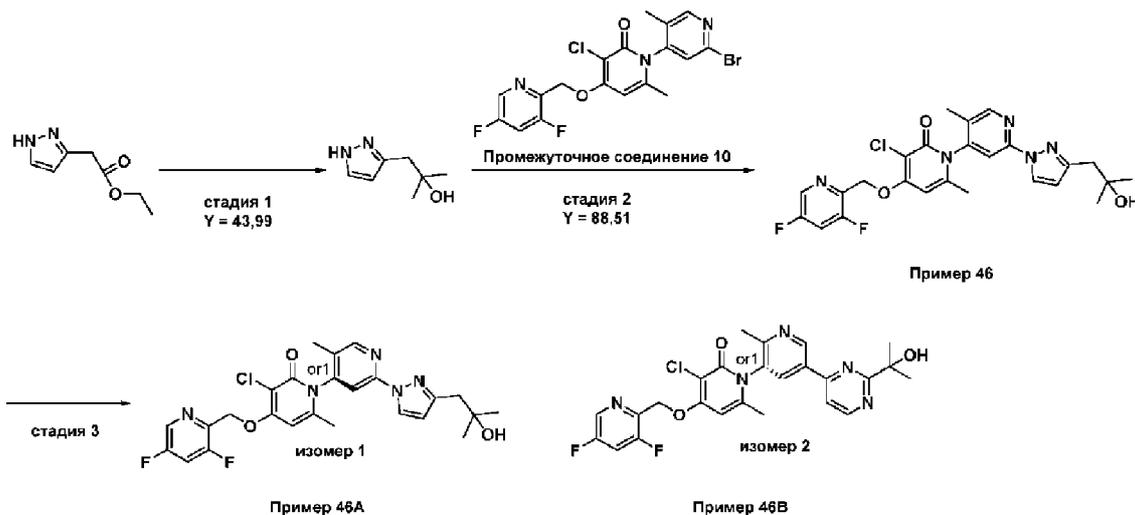
Пример 45А:

[00574] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 514,00. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,48 (д, 1H), 8,93 (д, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,16–8,11 (м, 1H), 8,09 (с, 1H), 6,85 (д, 1H), 5,51 (д, 2H), 5,23 (с, 1H), 2,29 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,54 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ-120,14, -120,16, -122,34, -122,36.

Пример 45В:

[00575] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 514,20. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,48 (д, 1H), 8,93 (д, 1H), 8,73 (д, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,15–8,10 (м, 1H), 8,09 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 5,51 (д, 2H), 5,23 (с, 1H), 2,29 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,55 (с, 3H), 1,54 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ-120,14, -120,16, -122,34, -122,36.

Пример 46А, 46В



Стадия 1: Получение 2-метил-1-(1H-пирозол-3-ил)пропан-2-ола:

[00576] К перемешиваемому раствору этил-2-(1H-пирозол-3-ил)ацетата (1,50 г, 9,73 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (15 мл) добавляли MeMgBr в ТГФ (22,70 мл, 68,11 ммоль, 7,00 экв.) по каплям при -5 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (7 x 10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-метил-1-(1H-пирозол-3-ил)пропан-2-ола (600 мг, 43,99%) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 141,3.

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидрокси-2-метилпропил)пирозол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00577] К перемешиваемому раствору 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (500 мг, 1,09 ммоль, 1,00 экв.), 2-метил-1-(1H-пирозол-3-ил)пропан-2-ола (230 мг, 1,64

ммоль, 1,50 экв.) и (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (311 мг, 2,19 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (7 мл) добавляли CuI (417 мг, 2,19 ммоль, 2,00 экв.) и K₂CO₃ (302 мг, 2,19 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (500 мг, 88,51%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 516,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (д, 1H), 8,54 (т, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,45 (д, 1H), 5,48 (д, 2H), 4,43 (с, 1H), 2,72 (с, 2H), 2,01 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,12 (с, 3H).

Стадия 3: Получение отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

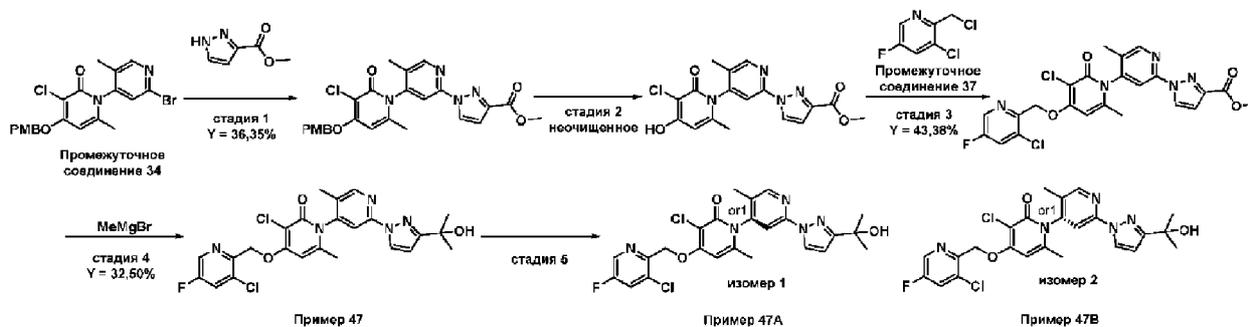
[00578] 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (500 мг, 0,996 ммоль, 1 экв.) выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ с получением отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 46А**) (208,1 мг, чистота 97,7%, э.и. = 100%) и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 46В**) (243,4 мг, чистота 96,9%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества.

[00579] Пример 46А: ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 516,05. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (д, 1H), 8,54 (т, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,45 (д, 1H), 5,48 (д, 2H), 4,43 (с, 1H), 2,72 (с, 2H), 2,01 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,12 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,15, -120,17, -122,35, -122,37.

Пример 46В:

[00580] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 516,00. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (д, 1H), 8,54 (т, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,10 (м, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,80 (д, 1H), 6,45 (д, 1H), 5,48 (д, 2H), 4,43 (с, 1H), 2,72 (с, 2H), 2,01 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,14 (с, 3H), 1,12 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,15, -120,16, -122,35, -122,37.

Пример 47А, 47В



Стадия 1: Получение метил-1-{3-хлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоксилата:

[00581] К смеси 2'-бром-3-хлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (2,00 г, 4,44 ммоль, 1,00 экв.), метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (673 мг, 5,33 ммоль, 1,20 экв.), K₂CO₃ (1229 мг, 8,89

ммоль, 2,00 экв.) и (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамина (253 мг, 1,77 ммоль, 0,40 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли CuI (169 мг, 0,88 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь выливали в воду (100 мл), затем экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-1-{3-хлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоксилата (800 мг, 36,35%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 495,0. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,59 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,42–7,37 (м, 2H), 6,99–6,96 (м, 2H), 6,96–6,94 (м, 1H), 6,15 (с, 1H), 5,23 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,85 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,98 (с, 3H).

Стадия 2: Получение метил-1-{3-хлор-4-гидрокси-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоксилата:

[00582] К смеси метил-1-{3-хлор-4-[(4-метоксифенил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоксилата (700 мг, 1,41 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (6,00 мл) добавляли ТФУ (2,00 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта метил-1-{3-хлор-4-гидрокси-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоксилата (1 г, неочищенный) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 375,2.

Стадия 3: Получение метил-1-{3-хлор-4-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоксилата:

[00583] К смеси метил-1-{3-хлор-4-гидрокси-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоксилата (1,00 г, 2,66 ммоль, 1,00 экв.), K₂CO₃ (1,11 г, 8,00 ммоль, 3,00 экв.) и 3-хлор-2-(хлорметил)-5-фторпиридин (0,96 г, 5,32 ммоль, 2,00 экв.) в ДМФА (15,00 мл) добавляли 18-краун-6 (0,35 г, 1,33 ммоль, 0,50 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Реакционную смесь выливали в воду (200 мл), экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-1-{3-хлор-4-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоксилат (600 мг, 43,38%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 518,1. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,59 (д, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,62–7,57 (м, 1H), 6,98 (д, 1H), 6,31 (с, 1H), 5,47 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,00 (с, 3H).

Стадия 4: Получение 3-хлор-4-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он:

[00584] К перемешиваемому раствору метил-1-{3-хлор-4-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоксилат (400 мг, 0,77 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли MeMgBr (2,57 мл, 7,72 ммоль, 10,00 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС.

Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) (150 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 150 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-4-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (130 мг, 32,50%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518,2$.

Стадия 5: Получение отн-3-хлор-4-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00585] Рацемат 3-хлор-4-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (130 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением отн-3-хлор-4-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 47А**, 38,2 мг, э.и. = 100,00%) в виде белого твердого вещества и отн-3-хлор-4-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 47В**, 36,4 мг, э.и. = 100,00%) в виде белого твердого вещества.

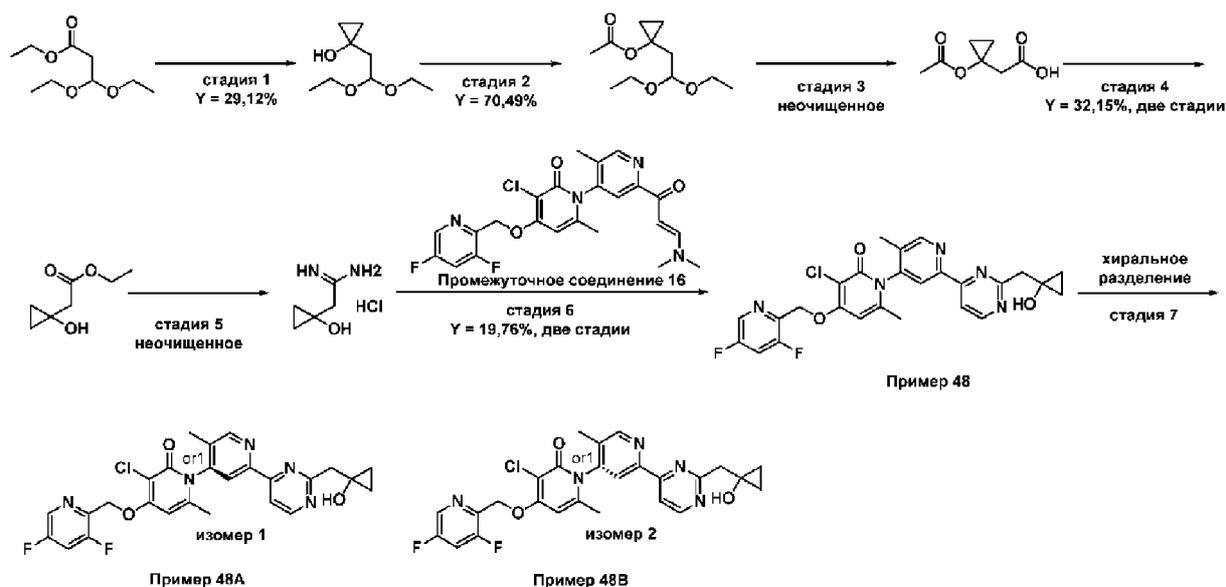
Пример 47А:

[00586] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518,2$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,68 (д, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,29–8,22 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,56 (д, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,09 (с, 1H), 2,01 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,48 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, DMSO) δ -124,16, -124,20.

Пример 47В:

[00587] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518,20$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,68 (д, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,51 (д, 1H), 8,30–8,21 (м, 1H), 7,78 (с, 1H), 6,77 (с, 1H), 6,56 (д, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,09 (с, 1H), 2,01 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,48 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, DMSO) δ -124,21.

Пример 48А, 48В



Стадия 1: Получение 1-(2,2-диэтоксиэтил)циклопропан-1-ола:

[00588] К перемешиваемой смеси этил-3,3-диэтоксипропаноата (30,00 г, 157,69 ммоль, 1,00 экв.) и $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (67,20 г, 236,54 ммоль, 1,50 экв.) в Et_2O (200 мл) и ТГФ (50 мл) добавляли EtMgBr в 2-метил-ТГФ (2М, 233,6

мл, 630,784 ммоль, 4,00 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (PE/EA = 7:1, Rf = 0,4). Реакционную смесь гасили добавлением воды (400 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали Et₂O (2 x 500 мл), органическую фазу объединяли и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(2,2-диэтоксиэтил)циклопропан-1-ола (8,00 г, 29,12%) в виде желтой жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 4,81 (т, 1H), 3,70-3,76 (м, 3H), 3,62-3,55 (м, 2H), 1,91 (д, 2H), 1,25 (т, 6H), 0,78 (д, 2H), 0,47-0,44 (м, 2H).

Стадия 2: Получение 1-(2,2-диэтоксиэтил)циклопропилацетата:

[00589] К перемешиваемому раствору 1-(2,2-диэтоксиэтил)циклопропан-1-ола (8,00 г, 45,91 ммоль, 1,00 экв.) и DMAP (6,17 г, 50,50 ммоль, 1,10 экв.) в Et₂O (100 мл) добавляли уксусный ангидрид (7,03 г, 68,87 ммоль, 1,50 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (PE/EA = 10:1, Rf = 0,5). Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (водн.) при 0 °С. Водный слой экстрагировали Et₂O (3 x 100 мл). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(2,2-диэтоксиэтил)циклопропилацетата (7,00 г, 70,49%) в виде желтой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,71 (т, 1H), 3,63 (к, 2H), 3,52 (к, 2H), 2,08 (д, 2H), 1,98 (с, 3H), 1,20 (т, 6H), 0,89-0,83 (м, 2H), 0,77-0,74 (м, 2H).

Стадия 3: Получение [1-(ацетилокси)циклопропил]уксусной кислоты:

[00590] К перемешиваемому раствору 1-(2,2-диэтоксиэтил)циклопропилацетата (7,00 г, 32,36 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (40 мл) и H₂O (80 мл) добавляли оксон (8,16 г, 48,54 ммоль, 1,50 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (100%EA, Rf = 0,1). Полученную смесь разводили водой (200 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (5 x 200 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением [1-(ацетилокси)циклопропил]уксусной кислоты (6 г, неочищенный) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 2,82 (с, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,03-0,97 (м, 2H), 0,90-0,86 (м, 2H).

Стадия 4: Получение этил-2-(1-гидроксициклопропил)ацетата:

[00591] К перемешиваемому раствору [1-(ацетилокси)циклопропил]уксусной кислоты (6,00 г, 37,93 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (200 мл) добавляли H₂SO₄ (60 капель) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (PE/EA = 10:1, Rf = 0,5). Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (водн.) при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-(1-гидроксициклопропил)ацетата (1,50 г, 32,15%) в виде желтой жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 4,22 (к, 2H), 2,60 (с, 2H), 1,32 (т, 3H), 0,88 (дд, 2H), 0,55-0,48 (м, 2H).

Стадия 5: Получение 2-(1-гидроксициклопропил)этанамидамида гидрохлорида:

[00592] К перемешиваемой смеси NH₄Cl (927 мг, 17,34 ммоль, 5,00 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли AlMe₃ (8 мл, 2 М в толуоле, 17,34 ммоль, 5,00 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С в атмосфере азота, а затем перемешивали при комнатной температуре, пока не перестанет выделяться газ. К указанной выше смеси добавляли раствор этил-2-(1-

гидроксициклопропил)ацетата (500 мг, 3,46 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле по каплям при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (10 мл) при 0 °С. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали MeOH (6 x 30 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH (8 мл). Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали EtOH (5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это дало 2-(1-гидроксициклопропил)этанимидамида гидрохлорид (450 мг, неочищенный) в виде оранжевого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,01–8,72 (м, 4H), 5,76 (с, 1H), 2,60 (с, 2H), 0,65 (с, 4H).

Стадия 6: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-{2-[(1-гидроксициклопропил)метил]пиримидин-4-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00593] К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (315 мг, 0,66 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(1-гидроксициклопропил)этанимидамида гидрохлорида (300 мг, 1,99 ммоль, 3,00 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли K₂CO₃ (1,84 г, 13,28 ммоль, 20,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили водой (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-{2-[(1-гидроксициклопропил)метил]пиримидин-4-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (69,0 мг, 19,76%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 526,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,11 –8,08 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,27 (с, 1H), 3,23–3,10 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 0,66–0,59 (м, 4H).

Стадия 7: Получение *отн*-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-{2-[(1-гидроксициклопропил)метил]пиримидин-4-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она и *отн*-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-{2-[(1-гидроксициклопропил)метил]пиримидин-4-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00594] Рацемат (69 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **Примера 48А** (26,0 мг, чистота 98,7%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и **Примера 48В** (27,3 мг, чистота 99,2%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества.

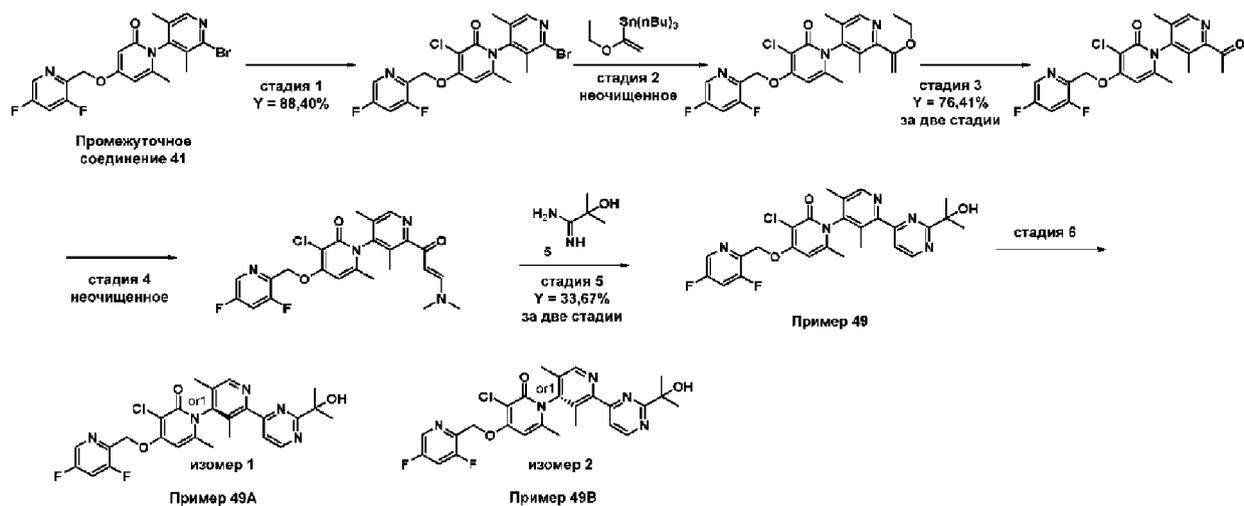
Пример 48А:

[00595] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 526,20. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,11 –8,08 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,27 (с, 1H), 3,23–3,10 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 0,66–0,59 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,32, -122,35.

Пример 48В:

[00596] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 526,20. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,92 (д, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,22 (д, 1H), 8,11 –8,08 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,27 (с, 1H), 3,23–3,10 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,97 (с, 3H), 0,66–0,59 (м, 4H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -120,13, -120,15, -122,32, -122,35.

Пример 49А, 49В



Стадия 1: Получение 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00597] К перемешиваемому раствору 2'-бром-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (2,60 г, 5,96 ммоль, 1,00 экв.) и NCS (954 мг, 7,15 ммоль, 1,20 экв.) в ИПС (10 мл) добавляли 2,2-дихлоруксусную кислоту (76 мг, 0,59 ммоль, 0,10 экв.) по каплям при комнатной температуре в воздушной атмосфере. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали ИПС (5 мл) с получением 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (2,48 г, 88,40%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 470,1/472,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (д, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,13–8,04 (м, 1H), 6,87 (д, 1H), 5,49 (д, 2H), 2,02 (с, 3H), 1,94 (с, 3H), 1,92 (с, 3H).

Стадия 2: Получение 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00598] К перемешиваемой смеси 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,50 г, 3,18 ммоль, 1,00 экв.) и трибутил(1-этоксизтенил)станнана (3,45 г, 9,56 ммоль, 3,00 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли дихлорпалладия бис(трифенилфосфан) (223 мг, 0,31 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в воздушной атмосфере. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали этил-ЕА (3 x 50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 462,2.

Стадия 3: Получение 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00599] К перемешиваемому раствору указанного выше остатка в ТГФ (20 мл) добавляли HCl (2 мл) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Остаток подщелачивали до pH 10 насыщенным Na₂CO₃ (водн.) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (980 мг, 75,61%, за две стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС:

(ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 434,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,13–8,04 (м, 1H), 6,88 (д, 1H), 5,49 (д, 2H), 2,66 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,88 (с, 3H).

Стадия 4: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00600] Раствор 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (980 мг) в ДМФА-ДМА (5 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 489,2.

Стадия 5: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00601] Смесь 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1100 мг, предположительно выход 100%, 2,25 ммоль, 1,00 экв.) 2-гидрокси-2-метилпропанамид (689 мг, 6,75 ммоль, 3,00 экв.) K₂CO₃ (1500 мг, 11,25 ммоль, 5,00 экв.) в пропан-2-оле (10 мл) перемешивали в течение 12 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ. Полученную смесь разводили ЕА (300 мл) и промывали водой (1 x 100 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (400 мг, 33,67%, за две стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 528,0.

Стадия 6: Получение отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-3',5',6-триметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-3',5',6-триметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00602] Рацемат (190 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-3',5',6-триметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 49А**: 66,6 мг, чистота 96,8%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-3',5',6-триметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 49В**: 73,0 мг, чистота 97,9%, э.и. = 99,34%) в виде белого твердого вещества.

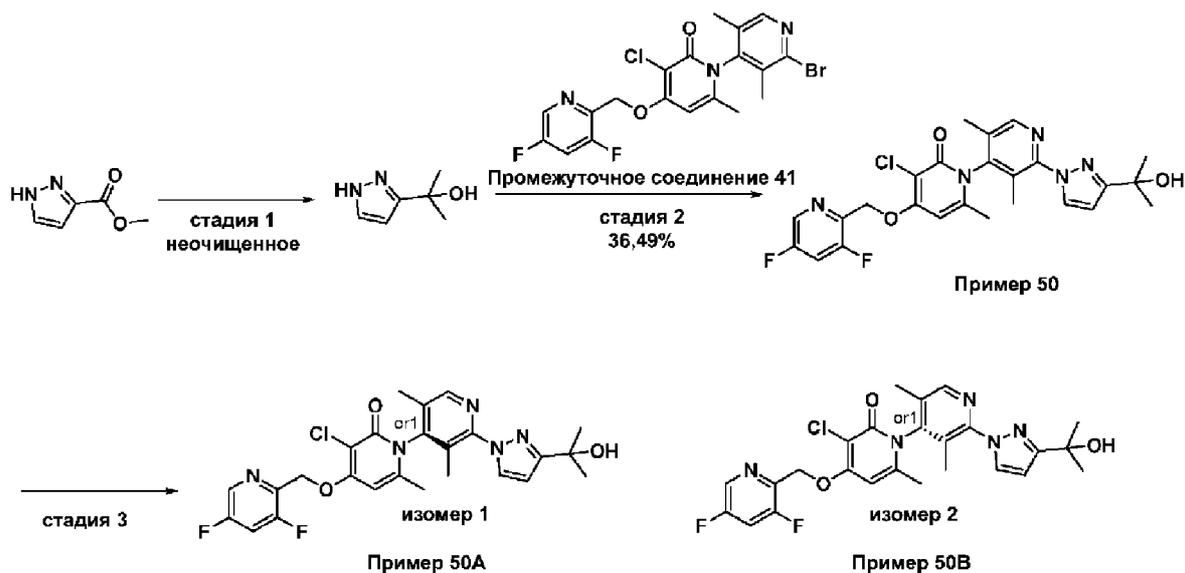
Пример 49А:

[00603] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 528,00. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,97 (д, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,16–8,05 (м, 1H), 7,90 (д, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,22–5,00 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,53 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,13, -120,15, -122,31, -122,32.

Пример 49В:

[00604] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 528,00. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,97 (д, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,17–8,06 (м, 1H), 7,90 (д, 1H), 6,89 (д, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,12 (с, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,95 (с, 3H), 1,54 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,13, -120,15, -122,30, -122,32.

Пример 50А, 50В



Стадия 1: Получение 2-(1H-пиразол-3-ил)пропан-2-ола:

[00605] К перемешиваемому раствору метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (5,00 г, 39,64 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ добавляли бром(метил)магний (132 мл, 3 М в 2-МеТГФ, 396,46 ммоль, 10,00 экв.) по кашлям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это дало 2-(1H-пиразол-3-ил)пропан-2-ол (3,00 г, неочищенный) в виде желтого масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 127,08.

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00606] К перемешиваемой смеси 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (300 мг, 0,63 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(1H-пиразол-3-ил)пропан-2-ола (160 мг, 1,27 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (15 мл) добавляли K₂CO₃ (176 мг, 1,27 ммоль, 2,00 экв.), CuI (242 мг, 1,27 ммоль, 2,00 экв.) и (1R,2R)-1-N,2-N-диметилциклогексан-1,2-диамин (181 мг, 1,27 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали EtOAc (3 x 50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (120 мг, 36,49%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 516,3.

Стадия 3: Получение опти-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она и опти-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00607] 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-3',5',6-триметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (120 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **Примера**

50A (31,7 мг, чистота 99,7%, э.и. = 100%) и **Примера 50B** (66,5 мг, чистота 99,8%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества.

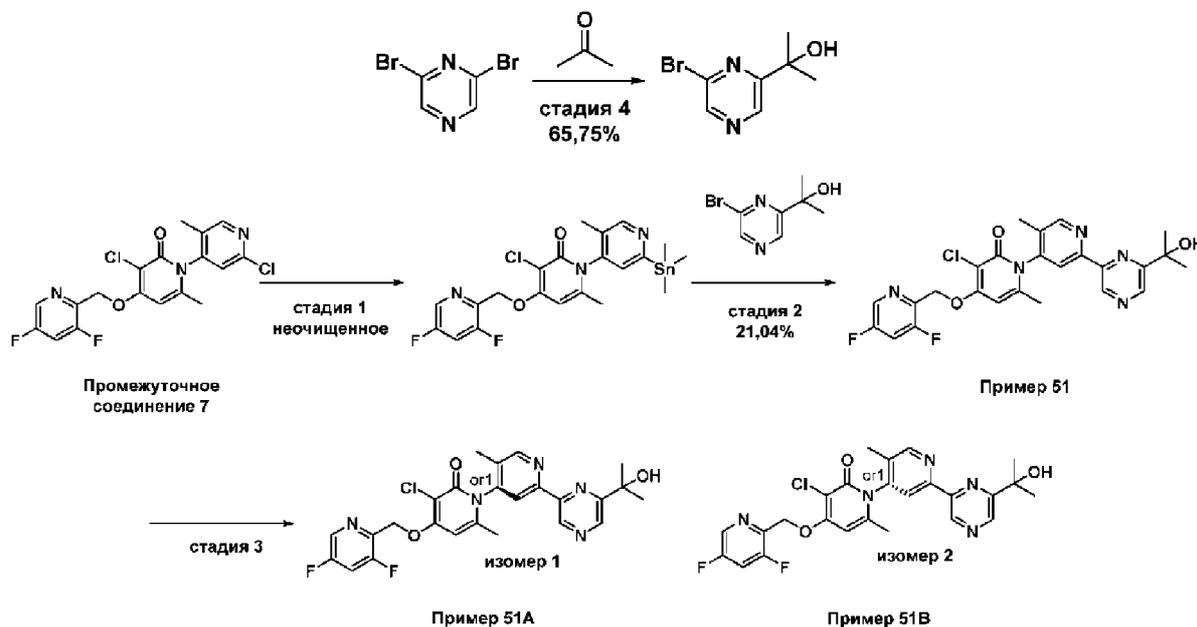
Пример 50A:

[00608] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 516,2. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,61 (д, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,11 (ддд, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,51 (д, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,05 (с, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,87 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,47 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,12, -120,14, -122,29, -122,32.

Пример 50B:

[00609] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 516,2. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,61 (д, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,23 (д, 1H), 8,10 (ддд, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,51 (д, 1H), 5,50 (д, 2H), 5,05 (с, 1H), 2,08 (с, 3H), 2,01 (с, 3H), 1,87 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,43 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,12, -120,14, -122,29, -122,31.

Пример 51A, 51B



Стадия 1: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-(триметилстаннил)-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00610] К перемешиваемому раствору 2',3-дихлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,00 г, 2,4 ммоль, 1,00 экв.) и Sn₂Me₆ (3,18 г, 9,70 ммоль, 4,00 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли AsPh₃ (222 мг, 0,72 ммоль, 0,3 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (510 мг, 0,72 ммоль, 0,30 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили EtOAc (100 мл). Полученную смесь промывали 4 x 300 мл KF (водн.). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это дало 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-(триметилстаннил)-[1,4'-бипиридин]-2-он (1,30 г неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 542,0.

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)пирозин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00611] К перемешиваемой смеси 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-(триметилстаннил)-[1,4'-бипиридин]-2-она (500 мг, 0,92 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(6-бромпиразин-2-ил)пропан-2-ола (200 мг, 0,92 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (15 мл) добавляли CuI (176 мг, 0,925 ммоль, 1,00 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (129 мг, 0,18 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (130 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. Неочищенное вещество очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (100 мг, 21,04%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 514,2.

Стадия 3: Получение отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00612] 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразин-2-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (250 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **Примера 51А** (37,0 мг, чистота 99,6%, э.и. = 100%) и **Примера 51В** (60,4 мг, чистота 98,0%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества.

Пример 51А:

[00613] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 514,2. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,49 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,68 (д, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,18 (дд, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,60 (с, 1H), 5,53 (д, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,61 (с, 3H), 1,60 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,12, -120,15, -122,30, -122,32.

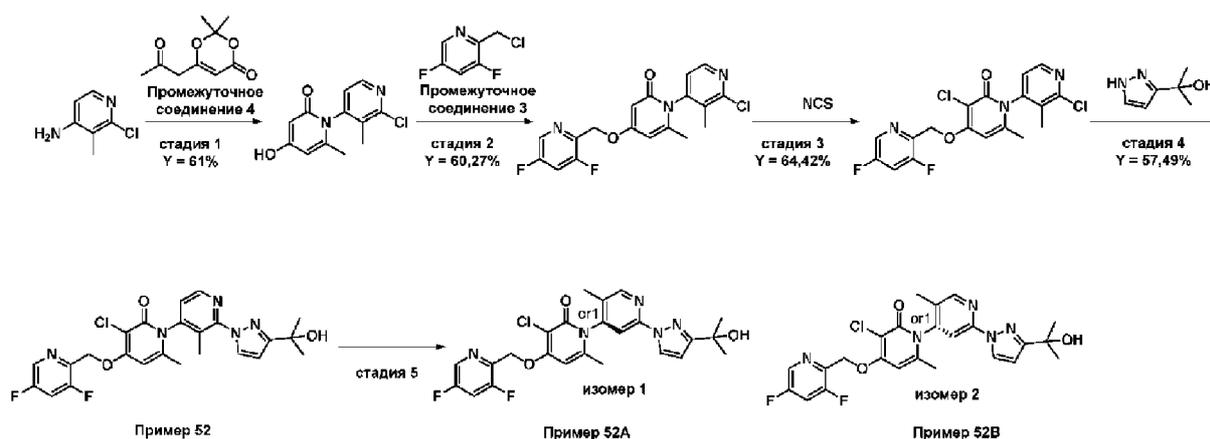
Пример 51В:

[00614] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 514,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,42 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,15 (дд, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,53 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,53 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,11, -120,13, -122,29, -122,31.

Стадия 4: Получение 2-(6-бромпиразин-2-ил)пропан-2-ола:

[00615] К перемешиваемому раствору 2,6-дибромпиразина (5,00 г, 21,01 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (125 мл) добавляли n-BuLi (8,4 мл, 2,5 М в гексане, 21,01 ммоль, 1,00 экв.) по каплям в течение 15 мин при -78 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78 °С в атмосфере азота. К указанной выше смеси добавляли ацетон (1,83 г, 31,52 ммоль, 1,50 экв.) по каплям в течение 30 мин при -78 °С. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при -78 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. NH₄Cl (водн.) (20 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-(6-бромпиразин-2-ил)пропан-2-ола (3,00 г, 65,75%) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 217,2.

Пример 52А, 52В



Стадия 1: Получение 2'-хлор-4-гидрокси-3',6'-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00616] Раствор 2-хлор-3-метилпиридин-4-амина (5,00 г, 35,06 ммоль, 1,00 экв.) и 2,2-диметил-6-(2-оксопропил)-1,3-диоксин-4-она (9,69 г, 52,60 ммоль, 1,50 экв.) в 1,4-диоксане перемешивали в течение 3 ч при 90 °С в атмосфере азота. Реакционную смесь оставляли при КТ, а за ходом реакции следили с помощью ЖХМС. К указанной выше смеси добавляли H₂SO₄ (3,44 г, 35,06 ммоль, 1,00 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при 90 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали, затем добавляли воду (10 мл), а суспензию перемешивали в течение еще 10 минут при комнатной температуре. Затем добавляли эфир (10 мл), а смесь перемешивали в течение еще 10 минут при комнатной температуре. Твердое вещество собирали фильтрацией с получением 2'-хлор-4-гидрокси-3',6'-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (5,40 г, 61,0%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 251,0.

Стадия 2: Получение 2'-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-3',6'-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00617] К перемешиваемой смеси 2'-хлор-4-гидрокси-3',6'-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (5,00 г, 19,94 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(хлорметил)-3,5-дифторпиридина (13,05 г, 79,78 ммоль, 4,00 экв.) в ДМФА (50 мл) добавляли K₂CO₃ (27,57 г, 199,46 ммоль, 10,00 экв.) и 18-краун-6 (2,64 г, 9,97 ммоль, 0,5 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 6 ч при 60 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь разводили этилацетат (400 мл). Органический слой промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл), а затем сушили над Na₂SO₄. Раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2'-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-3',6'-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (5,22 г, 60,3%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 378,0.

Стадия 3: Получение 2',3-дихлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-3',6'-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00618] К перемешиваемой смеси 2'-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-3',6'-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (5,00 г, 13,23 ммоль, 1,00 экв.) и 2,2-дихлоруксусной кислоты (0,34 г, 2,64 ммоль, 0,2 экв.) в i-PrOH (15 мл) добавляли NCS (1,77 г, 13,23 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 60 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Осажденные твердые вещества

собирали фильтрацией и промывали ИПС (2 x 10 мл) с получением 2',3-дихлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (3,82 г, 64,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 411,9. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (д, 1H), 8,46 (д, 1H), 8,15–8,03 (м, 1H), 7,49 (д, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,96 (с, 3H).

Стадия 4: Получение 3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00619] К перемешиваемой смеси 2',3-дихлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (500 мг, 1,21 ммоль, 1,00 экв.), 2-(1H-пиразол-3-ил)пропан-2-ола (459 мг, 3,64 ммоль, 3,00 экв.) в 1,4-диоксане добавляли (1R,2R)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (345 мг, 0,48 ммоль, 2,00 экв.), CuI (230 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.), K₂CO₃ (335 мг, 2,42 ммоль, 2,00 экв.) и NaI (363 мг, 2,42 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Полученную смесь разводили EA (100 мл), затем промывали водой (2 x 50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она (350 мг, 57,5%, неочищенный), который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ. Это дало 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-3',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (90 мг, 14,8%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 502,1.

Стадия 5: Получение опти-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она и опти-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-2'-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-3',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00620] Рацемат (350 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ, чистую фракцию концентрировали под вакуумом и лиофилизировали с получением **Примера 52А** (32,4 мг, чистота 99,4%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и **Примера 52В** (32,2 мг, чистота 99,0%, э.и. = 99,6%) в виде белого твердого вещества.

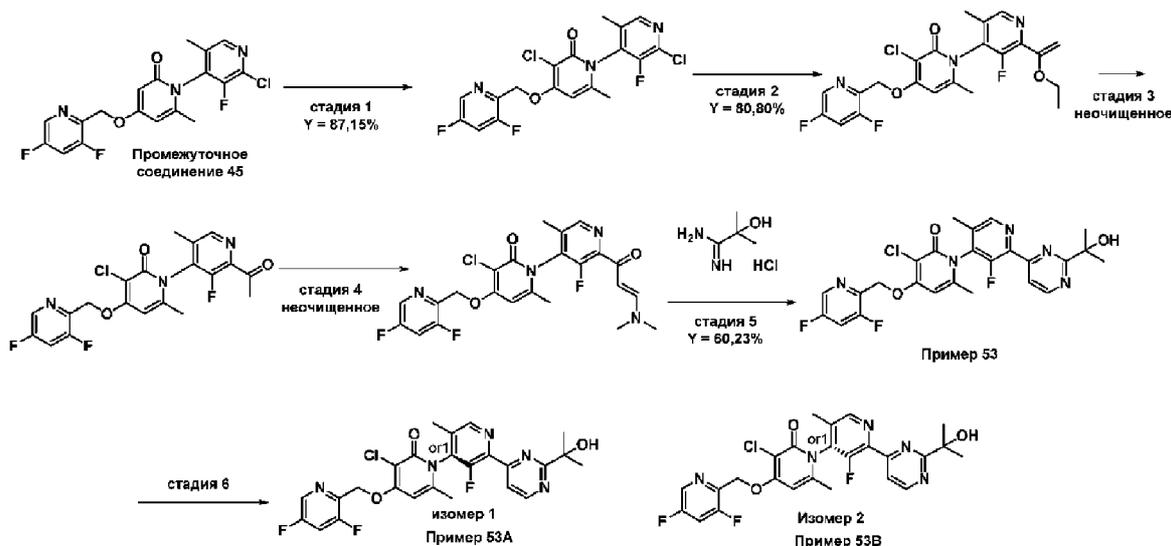
Пример 52А:

[00621] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 502,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (д, 1H), 8,53 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 8,12–8,06 (м, 1H), 7,45 (д, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,52 (д, 1H), 5,49 (д, 2H), 5,08 (с, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,47 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,13, -120,15., -122,31, -122,33.

Пример 52В:

[00622] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 502,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,61 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,14–8,05 (м, 1H), 7,48–7,42 (м, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,53 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 5,08 (с, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,47 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,13, -120,15., -122,31, -122,33.

Пример 53А, 53В



Стадия 1: Получение 2',3-дихлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00623] К перемешиваемому раствору 2'-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,90 г, 4,80 ммоль, 1,00 экв.) и NCS (0,83 г, 6,21 ммоль, 1,30 экв.) в ДХМ (40 мл) добавляли 2,2-дихлоруксусную кислоту (61 мг, 0,48 ммоль, 0,1 экв.) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь выливали в воду (100 мл).

Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2',3-дихлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,80 г, 87,15%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 429,8. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,61 (д, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,15–8,03 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,52 (д, 2H), 2,08 (с, 3H), 2,03 (с, 3H).

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-(1-этоксиэтинил)-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00624] К перемешиваемому раствору 2',3-дихлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (800 мг, 1,86 ммоль, 1,00 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (65 мг, 0,09 ммоль, 0,05 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли трибутил(1-этоксиэтинил)станнан (1,34 г, 3,72 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры.

Полученную смесь выливали в воду (80 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-(1-этоксиэтинил)-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (700 мг, 80,80%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 466,0.

Стадия 3: Получение 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00625] К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-(1-этоксипропан-2-ил)-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (700 мг, 1,50 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (30 мл) добавляли конц. HCl (3 мл) при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь выливали в воду (100 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3 x 10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (680 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 438,0.

Стадия 4: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00626] В герметично закрывающуюся пробирку объемом 40 мл добавляли 2'-ацетил-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (680 мг, 1,55 ммоль, 1,00 экв.) и ДМФА-ДМА (6 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (820 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 493,0.

Стадия 5: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (соль ТФУ):

[00627] К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (200 мг, 0,41 ммоль, 1,00 экв.) и 2-гидрокси-2-метил-пропионамида гидрохлорида (282 мг, 2,03 ммоль, 5,00 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли K₂CO₃ (168 мг, 1,22 ммоль, 3,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь выливали в воду (80 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3 x 10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (соль ТФУ) (130 мг, 60,23%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 532,1.

Стадия 6: Получение отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00628] 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (соль ТФУ) (130 мг) подщелачивали до pH = 9 с помощью NH₃H₂O, затем очищали препаративной хиральной ВЭЖХ, чистую фракцию концентрировали под давлением, затем лиофилизировали с получением (**Примера 53А**) (32,7 мг, чистота 98,0%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и (**Примера 53В**) (32,4 мг, чистота 98,0%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества.

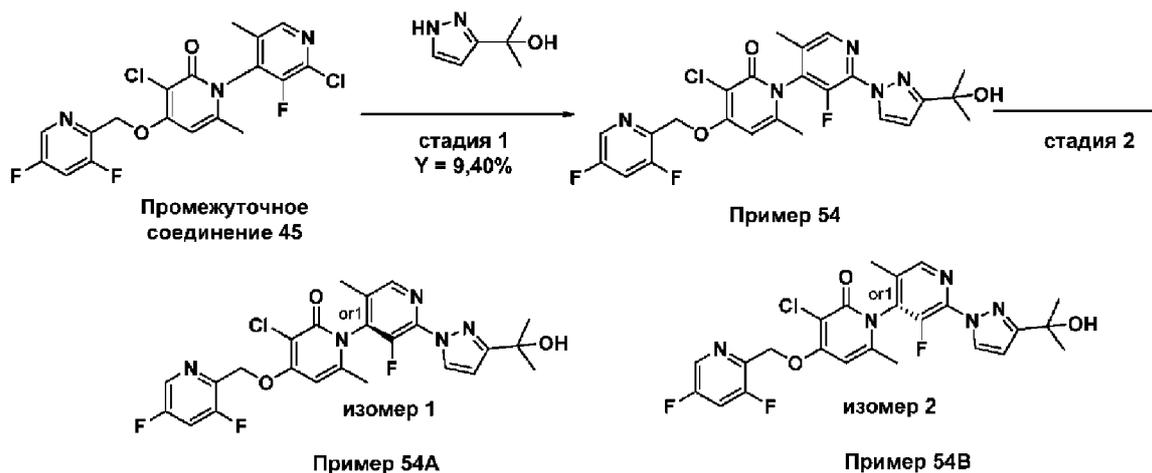
Пример 53А:

ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 532,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,03 (д, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,15-8,07 (м, 1H), 8,04 (д, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,53 (д, 2H), 5,08 (с, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,50 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,17, -120,19, -122,35, -122,38, -132,08.

Пример 53В:

ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 532,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,03 (д, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,15-8,07 (м, 1H), 8,04 (д, 1H), 6,91 (с, 1H), 5,53 (д, 2H), 5,08 (с, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,53 (с, 3H), 1,50 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,17, -120,19, -122,35, -122,37, -132,08.

Пример 54А, 54В



Стадия 1: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00629] К перемешиваемой смеси 2',3-дихлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (880 мг, 2,04 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(1H-пиразол-3-ил)пропан-2-ола (516 мг, 4,09 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли (1S,2S)-N1,N2-диметилциклогексан-1,2-диамин (290 мг, 2,04 ммоль, 1,00 экв.), CuI (38 мг, 0,20 ммоль, 0,10 экв.) и K₂CO₃ (565 мг, 4,09 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили водой (20 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (100 мг, 9,40%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 520,0.

Стадия 2: Получение отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-3'-фтор-2'-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 54А) и отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-3'-фтор-2'-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-1-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 54В):

[00630] 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (100 мг) разделяли препаративной хиральной хроматографией с

получением **Примера 54А** (25,4 мг, чистота 99,6%, э.и. = 100%) и **Примера 54В** (27,6 мг, чистота 99,7%, э.и. = 98,8%) в виде белого твердого вещества.

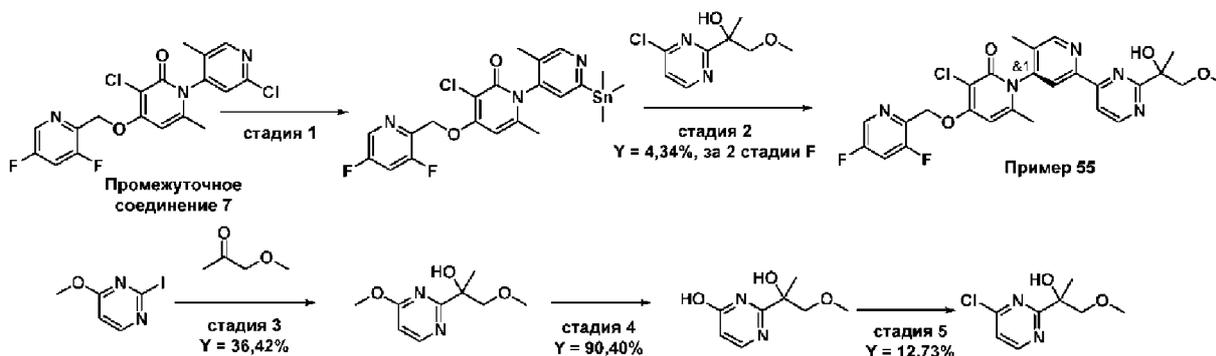
Пример 54А:

[00631] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 520,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,61 (д, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,36 (д, 1H), 8,30-8,11 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,59 (д, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,11 (с, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,43 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,18, -120,21, -122,35, -122,38, -138,00.

Пример 54В:

[00632] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 520,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,61 (д, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,15-8,04 (м, 1H), 6,90 (с, 1H), 6,59 (д, 1H), 5,53 (с, 2H), 5,11 (с, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,43 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,18, -120,21, -122,35, -122,38 -137,99.

Пример 55



Стадия 1: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-(триметилстаннил)-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00633] Раствор 2',3-дихлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (2,00 г, 4,85 ммоль, 1,00 экв.) и Sn₂Me₆ (6,36 г, 19,41 ммоль, 4,00 экв.) в диоксане (20 мл) добавляли AsPh₃ (0,74 г, 2,43 ммоль, 0,50 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,68 г, 0,97 ммоль, 0,20 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. Желаемый продукт обнаруживали с помощью ЖХМС, смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили этилацетатом (50 мл). Полученную смесь промывали 5x20 мл насыщ. KF водн. Объединенные органические слои промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-(триметилстаннил)-[1,4'-бипиридин]-2-она (3,00 г, неочищенный) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 541,9.

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидрокси-1-метоксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00634] К перемешиваемой смеси 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-2'-(триметилстаннил)-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,60 г, 2,96 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(4-хлорпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-ола (299,89 мг, 1,48 ммоль, 0,50 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (623,24 мг, 0,89 ммоль, 0,30 экв.) и CuI (563,69 мг, 2,96 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере азота. Желаемый продукт обнаруживали с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (2 x 50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После

фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением неочищенного продукта (200 мг) в виде желтого масла, которое дополнительно очищали высокоэффективной флэш-хроматографией с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-2'-[2-(2-гидрокси-1-метоксипропан-2-ил)пиримидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиримидин]-2-она (60,8 мг, 4,34%, рацемат) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 544,15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,98 (д, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,75 (с, 0,5H), 8,70 (с, 0,5H), 8,61 (д, 1H), 8,26 (д, 1H), 8,15–8,05 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 5,50 (с, 2H), 5,35 (с, 0,5H), 5,31 (с, 0,5H), 3,78 - 3,55 (м, 2H), 3,18 (с, 1,5H), 3,16 (с, 1,5H), 2,11 (с, 3H), 1,99 (д, 3H), 1,48 (с, 1,5H), 1,47 (с, 1,5H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,13, -120,15, -122,31, -122,33.

Стадия 3: Получение 2-метокси-1-(4-мет1-метокси-2-(4-метоксипиримидин-2-ил)пропан-2-ола

[00635] Раствор 2-иод-4-метоксипиримидина (17,00 г, 72,03 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (400 мл) обрабатывали i-PrMgCl (1,3 моль/л в ТГФ, 46,82 мл, 93,64 ммоль, 1,30 экв.) в течение 0,5 ч при 0 °С в атмосфере азота. ЖХМС показала, что реагент полностью израсходовался и был обнаружен новый пик. Затем 1-метоксипропан-2-он (9,52 г, 108,05 ммоль, 1,50 экв.) добавляли к указанному выше раствору, а реакцию смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 ч. ЖХМС показала, что желаемый МС-пик найден. Реакционную смесь гасили прибавлением насыщ. NH₄Cl (водн.) (200 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (2 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией. Это дало 2-метокси-1-(4-мет1-метокси-2-(4-метоксипиримидин-2-ил)пропан-2-ол (5,20 г, 36,42%) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 199,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,51 (д, 1H), 6,82 (д, 1H), 4,99 (с, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,66–3,55 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 1,42 (с, 3H).

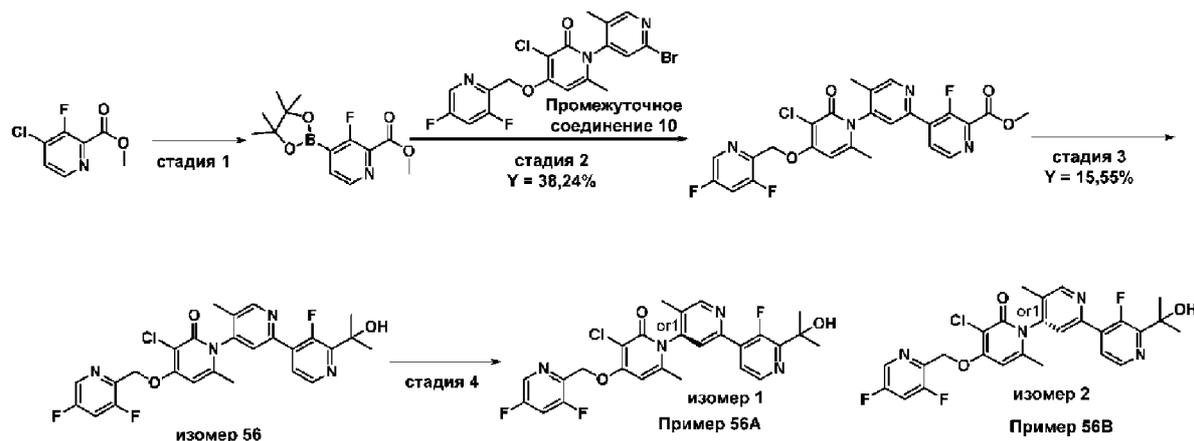
Стадия 4: Получение 2-метокси-1-(4-мет1-метокси-2-(4-метоксипиримидин-2-ил)пропан-2-ола

[00636] В круглодонную колбу объемом 500 мл добавляли 1-метокси-2-(4-метоксипиримидин-2-ил)пропан-2-ол (5,00 г, 25,22 ммоль, 1,00 экв.) и (этилсульфанил)натрий (25,46 г, 302,69 ммоль, 12,00 экв.) в ДМФА (300 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 100 °С в атмосфере азота. ЖХМС показала, что реагент полностью израсходовался, обнаружен желаемый пик МС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ, а реакцию смесь подкисляли до рН 6 с помощью HCl (4M в диоксане), полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в ACN (100 мл) и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-(2-гидрокси-1-метоксипропан-2-ил)пиримидин-4-ола (4,20 г, 90,40%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 185,2.

Стадия 5: Получение 2-(4-хлорпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-ола

[00637] К раствору 2-(2-гидрокси-1-метоксипропан-2-ил)пиримидин-4-ола (2,50 г, 13,57 ммоль, 1,00 экв.) в DCE (20 мл) добавляли POCl₃ (3,80 мл, 40,72 ммоль, 3,00 экв.) по каплям при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 50 °С в атмосфере азота. Желаемый продукт обнаруживали с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до КТ и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 2-(4-хлорпиримидин-2-ил)-1-метоксипропан-2-ола (350 мг, 12,73%) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 203,2. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,86 (д, 1H), 7,68 (д, 1H), 5,32 (с, 1H), 3,69 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 1,52 (с, 3H).

Пример 56A, 56B



Стадия 1 и 2: Получение метил-4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-3'-фтор-5-метил-[2,4'-бипиридин]-2'-карбоксилата:

[00638] К перемешиваемому раствору метил-4-хлор-3-фторпиридин-2-карбоксилата (3 г, 15,825 ммоль, 1 экв.) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (16,07 г, 63,300 ммоль, 4 экв.) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляли AcOK (4,66 г, 47,475 ммоль, 3 экв.) и XPhos Palladacycl 4 поколения (113,48 мг, 0,132 ммоль, 0,05 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 200,0.

[00639] К указанной выше смеси добавляли 2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,8 г, 3,942 ммоль, 1 экв.), K₂CO₃ (1,63 г, 11,826 ммоль, 3 экв.), Pd(PPh₃)₄ (455,07 мг, 0,394 ммоль, 0,1 экв.) и H₂O (50 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь выливали в воду (500 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали под давлением с получением метил-4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-3'-фтор-5-метил-[2,4'-бипиридин]-2'-карбоксилата (800 мг, 38,23%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 531,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,90 (с, 1H), 8,65 (д, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,21 (т, 1H), 8,11–8,07 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,10 (с, 3H), 1,98 (с, 3H).

Стадия 3: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-[3'-фтор-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она:

[00640] К перемешиваемому раствору метил-4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-3'-фтор-5-метил-[2,4'-бипиридин]-2'-карбоксилата (450 мг, 0,84 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли CH₃MgBr (1,70 мл, 5,08 ммоль, 6,00 экв., 3,4 М в 2-МеТГФ) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) (50 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 80 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

Остаток очищали препаративной ТСХ (ЕА) с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, чистую фракцию концентрировали под давлением с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-[3'-фтор-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она (70 мг, 15,55%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 531,1.

Стадия 4: Получение отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-[3'-фтор-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-[3'-фтор-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она:

[00641] Неочищенный продукт (70 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ, чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-[3'-фтор-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она (**Пример 56А**, 21,8 мг, 36,33%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-[3'-фтор-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она (**Пример 56В**, 18,6 мг, 31,00%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества.

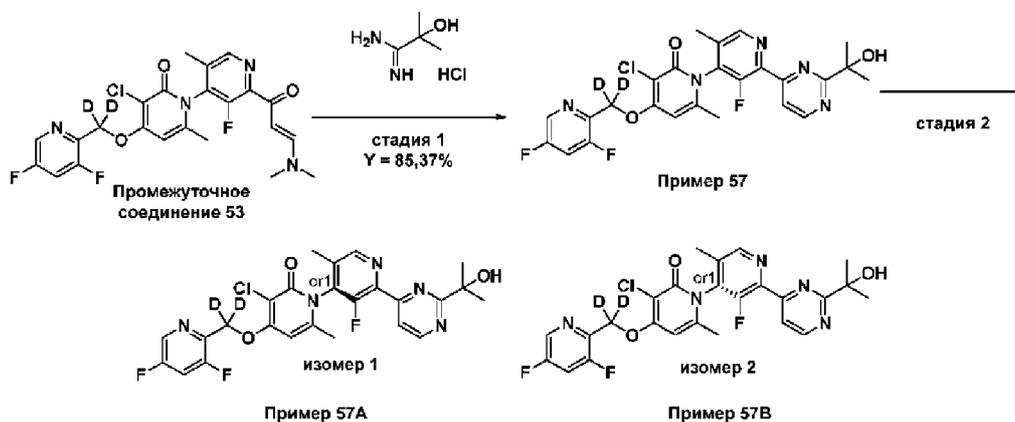
Пример 56А:

[00642] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 531,25. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,19–8,05 (м, 1H), 7,96–7,81 (м, 2H), 6,82 (с, 1H), 5,55–5,45 (м, 2H), 5,37 (с, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,56 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,158, -120,177, -122,350, -122,368, -125,910.

Пример 56В:

[00643] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 531,25. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,19–8,05 (м, 1H), 7,96–7,81 (м, 2H), 6,82 (с, 1H), 5,55–5,45 (м, 2H), 5,37 (с, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,56 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,140, -120,159, -122,310, -122,330, -125,923.

Пример 57А, 57В



Стадия 1: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-3'-фтор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00644] К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-2'-[(2Е)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (0,76 г, 1,53 ммоль, 1,00 экв.) и 2-гидрокси-2-метилпропанамидамида гидрохлорида (1,06 г, 7,68 ммоль, 5,00 экв.) в *i*-PrOH (10 мл) добавляли К₂СО₃ (1,06 г, 7,68 ммоль, 5,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали *i*-PrOH (3 x 3 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле Это дало

3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-3'-фтор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил) пириимидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он (700 мг, 85,37%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 534,1$.

Стадия 2: Получение отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-3'-фтор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пириимидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-3'-фтор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пириимидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00645] Рацемическую смесь (550 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-3'-фтор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пириимидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 57А**, 170,1 мг, чистота 98,7%, чистота дейтерия 96,4%, э.и. = 100%) и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-3'-фтор-2'-[2-(2-гидроксипропан-2-ил)пириимидин-4-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 57В** 194,9 мг, чистота 98,8%, чистота дейтерия 96,5%, э.и. = 98,6%)

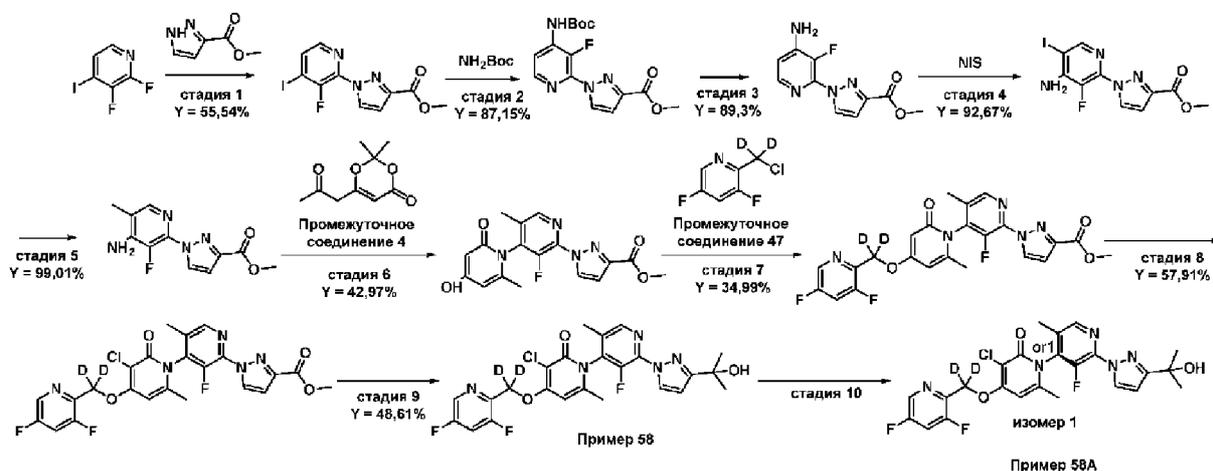
Пример 57А:

[00646] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 534,00$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,03 (д, 1H), 8,78 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,15–8,07 (м, 1H), 8,04 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 5,09 (с, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,53 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,25, -120,28, -122,32, -122,34, -132,08.

Пример 57В:

[00647] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 534,1$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,03 (д, 1H), 8,78 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,15–8,06 (м, 1H), 8,04 (d1H), 6,91 (д, 1H), 5,09 (с, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,53 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,25, -120,27, -122,31, -122,34, -132,07.

Пример 58А



Стадия 1: Получение метил-1-(3-фтор-4-иодпиридин-2-ил)пиразол-3-карбоксилата:

[00648] Смесь 2,3-дифтор-4-иодпиридина (50,00 г, 207,49 ммоль, 1,00 экв.), метил-1Н-пиразол-3-карбоксилата (23,53 г, 186,74 ммоль, 0,90 экв.) и Cs_2CO_3 (67,60 г, 207,49 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (500 мл) перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали $EtOAc$ (3 x 300 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с водой (1000 мл). Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали Et_2O (3 x 100 мл). Это дало метил-1-(3-фтор-4-иодпиридин-2-ил)пиразол-3-карбоксилат (40,00 г, 55,54%) в виде белого

твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 348,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,51 (д, J = 2,7, 1H), 8,13–8,00 (м, 2H), 7,03 (д, J = 2,7 Гц, 1H), 3,87 (с, 3H).

Стадия 2: Получение метил-1-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-фторпиридин-2-ил} пиразол-3-карбоксилата:

[00649] К перемешиваемой смеси метил-1-(3-фтор-4-иодпиридин-2-ил) пиразол-3-карбоксилата (50,00 г, 144,06 ммоль, 1,00 экв.) и трет-бутилкарбамата (33,75 г, 288,12 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (200 мл) добавляли CsF (65,65 г, 432,18 ммоль, 3,00 экв.), XantPhos (8,33 г, 14,41 ммоль, 0,10 экв.) и Pd₂(dba)₃ (6,59 г, 7,20 ммоль, 0,05 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали EtOAc (3 x 400 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-1-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-фторпиридин-2-ил} пиразол-3-карбоксилата (42,2 г, 87,15%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 337,15.

Стадия 3: Получение метил-1-(4-амино-3-фторпиридин-2-ил)пиразол-3-карбоксилата:

[00650] Раствор метил-1-{4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-3-фторпиридин-2-ил} пиразол-3-карбоксилата (50 г, 148,67 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (500 мл) обрабатывали ТФУ (250 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разводили ДХМ (250 мл). Смесь подщелачивали до рН 9 насыщенным NaHCO₃ (водн.). Полученную смесь экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 250 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1 x 1000 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-1-(4-амино-3-фторпиридин-2-ил) пиразол-3-карбоксилата (31,36 г, 89,30%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+ Н, m/z): [M+H]⁺ = 237,1

Стадия 4: Получение [1-(4-амино-3-фтор-5-иодпиперидин-2-ил)пиразолидин-3-ил] (метокси)метанола:

[00651] Раствор метил-1-(4-амино-3-фторпиридин-2-ил) пиразол-3-карбоксилата (40,00 г, 169,34 ммоль, 1,00 экв.), NIS (45,70 г, 203,21 ммоль, 1,20 экв.) и TsOH·H₂O (1,61 г, 8,47 ммоль, 0,05 экв.) в MeCN (250 мл) перемешивали в течение 2 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили этилацетатом (500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄ с получением [1-(4-амино-3-фтор-5-иодпиперидин-2-ил)пиразолидин-3-ил] (метокси)метанола (58,7 г, 92,67%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 362,90. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,40 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 6,99 (д, J = 2,6 Гц, 1H), 6,78 (с, 2H), 3,86 (с, 3H).

Стадия 5: Получение метил-1-(4-амино-3-фтор-5-метилпиридин-2-ил) пиразол-3-карбоксилата:

[00652] Смесь метил-1-(4-амино-3-фтор-5-иодпиридин-2-ил)пиразол-3-карбоксилата (25,00 г, 69,04 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (5,01 г, 6,90 ммоль, 0,10 экв.), Cs₂CO₃ (67,49 г, 207,12 ммоль, 3,00 экв.) и триметил-1,3,5,2,4,6-триокса триборинана (87,05 г, 345,20 ммоль, 5,00 экв., 50% масс.) в диоксане (400 мл) перемешивали в течение 2 ч при 100 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали этилацетатом (3 x 1000 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-1-(4-амино-3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)

пиразол-3-карбоксилата (17,10 г, 99,01%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 251,2.

Стадия 6: Получение метил-1-{3'-фтор-4-гидрокси-2,5'-диметил-6-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил} пиразол-3-карбоксилата:

[00653] К раствору метил-1-(4-амино-3-фтор-5-метилпиридин-2-ил) пиразол-3-карбоксилата (25,00 г, 99,91 ммоль, 1,00 экв.) и 2,2-диметил-6-(2-оксопропил)-1,3-диоксин-4-она (36,78 г, 199,82 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (260 мл) добавляли Ti(Oi-Pr)₄ (2,84 г, 9,99 ммоль, 0,10 экв.), полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 90 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры с последующим добавлением H₂SO₄ (9,79 г, 99,91 ммоль, 1,00 экв.) к смеси по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 90 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с водой (200 мл) и Et₂O (100 мл). Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали Et₂O (3 x 100 мл), с получением метил-1-{3'-фтор-4-гидрокси-2,5'-диметил-6-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил} пиразол-3-карбоксилата (15,38 г, 42,97%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 359,0.

Стадия 7: Получение метил-1-{4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2H₂) метокси]-3'-фтор-2,5'-диметил-6-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил} пиразол-3-карбоксилата:

[00654] К перемешиваемой смеси метил-1-(3-фтор-5-метилпиридин-2-ил)пиразол-3-карбоксилата (10,00 г, 42,51 ммоль, 1,00 экв.) и 2-[хлор(2H₂) метил]-3,5-дифторпиридина (10,52 г, 63,77 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФА (100 мл) добавляли Cs₂CO₃ (41,56 г, 127,53 ммоль, 3,00 экв.) и 18-краун-6 (1,12 г, 4,25 ммоль, 0,10 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 70 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили EtOAc (500 мл). Органические слои промывали водой (5 x 500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-1-{4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2H₂) метокси]-3'-фтор-2,5'-диметил-6-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоксилата (7,25 г, 34,99%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 488,15.

Стадия 8: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2H₂)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00655] Смесь метил-1-{4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2H₂)метокси]-3'-фтор-2,5'-диметил-6-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоксилата (10,00 г, 20,52 ммоль, 1,00 экв.), NCS (3,56 г, 26,68 ммоль, 1,30 экв.) и 2,2-дихлоруксусной кислоты (0,26 г, 2,05 ммоль, 0,10 экв.) в i-PrOH (100 мл) перемешивали в течение 1 ч при 60 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили EtOAc (200 мл). Полученную смесь промывали 3x200 мл водой. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2H₂)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоксилата (6,20 г, 57,91%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 522,2.

Стадия 9: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2H₂)метокси]-3'-фтор-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил) пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00656] К перемешиваемому раствору метил-1-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиразол-3-карбоксилата (5,00 г, 9,58 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли CH_3MgBr (31,93 мл, 95,80 ммоль, 10,00 экв. (3М в ТГФ)) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0 °С в атмосфере азота. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до 0 °С. Реакционную смесь гасили прибавлением насыщ. NH_4Cl (водн.) (150 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (4 x 300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-3'-фтор-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил) пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (2,43 г, 48,61%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 522,1$.

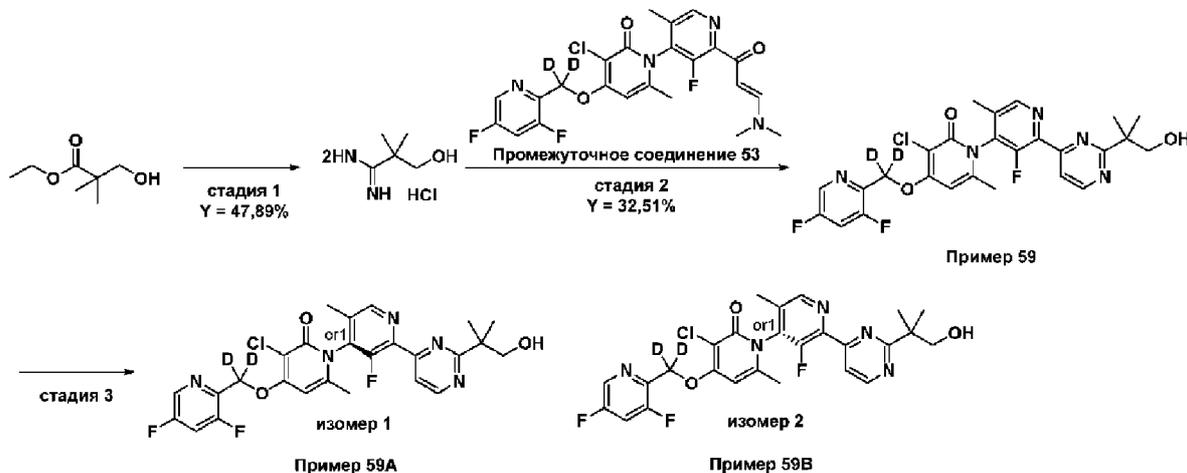
Стадия 10: Получение (Примера 58А) отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-3'-фтор-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00657] Рацемическую смесь (17,50 г) разделяли препаративной хиральной СФХ с получением отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-3'-фтор-2'-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиразол-1-ил]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (Пример 58А, 6,49 г, э.и. = 100%).

Пример 58А:

[00658] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 522,15$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,61 (д, $J = 2,3$ Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,37 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 8,15–8,06 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,60 (д, $J = 2,6$ Гц, 1H), 5,13 (с, 1H), 2,09 (д, $J = 16,1$ Гц, 6H), 1,48 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, DMSO) δ -120,25, -120,27, -122,29, -122,31, -137,97.

Пример 59А, 59В



Стадия 1: Получение 3-гидрокси-2,2-диметилпропанамидида гидрохлорида:

[00659] К перемешиваемой смеси NH_4Cl (7,32 г, 136,81 ммоль, 5,00 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли AlMe_3 (9,86 г, 136,81 ммоль, 5,00 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С в атмосфере азота, затем смесь нагревали до КТ пока не перестанет выделяться газ. К указанной выше смеси добавляли раствор этил-3-гидрокси-2,2-диметилпропаноата (4,00 г, 27,36 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле по каплям при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (50 мл) при 0 °С. Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали MeOH (300 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH (20 мл). Полученную смесь фильтровали, остаток на

фильтре промывали EtOH (5 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это дало 3-гидрокси-2,2-диметилпропанамидамида гидрохлорид (2 г, 47,89%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,01 (с, 2H), 8,61 (с, 2H), 5,41 (т, 1H), 3,46 (д, 2H), 1,15 (с, 6H).

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-3'-фтор-2'-(2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00660] К раствору (Е)-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-2'-(3-(диметиламино)акрилоил)-3'-фтор-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она (500 мг, 1,01 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли 3-гидрокси-2,2-диметилпропанамидамида гидрохлорид (1,17 г, 10,10 ммоль, 10,00 экв.) и К₂СО₃ (1,40 г, 10,10 ммоль, 10,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь выливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток (500 мг) очищали высокоэффективной флэш-хроматографией с получением неочищенного продукта (280 мг), который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, с получением 3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-3'-фтор-2'-(2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она (180 мг, 32,51%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 548,2.

Стадия 3: Получение отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-3'-фтор-2'-(2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-3'-фтор-2'-(2-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00661] Рацемат (180 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **Примера 59А** (66,6 мг, чистота 99,1%, чистота дейтерия 95,1%, э.и. = 97,7%) в виде белого твердого вещества и **Примера 59В** (62,0 мг, чистота 99,3%, чистота дейтерия 95,5%, э.и. = 98,3%).

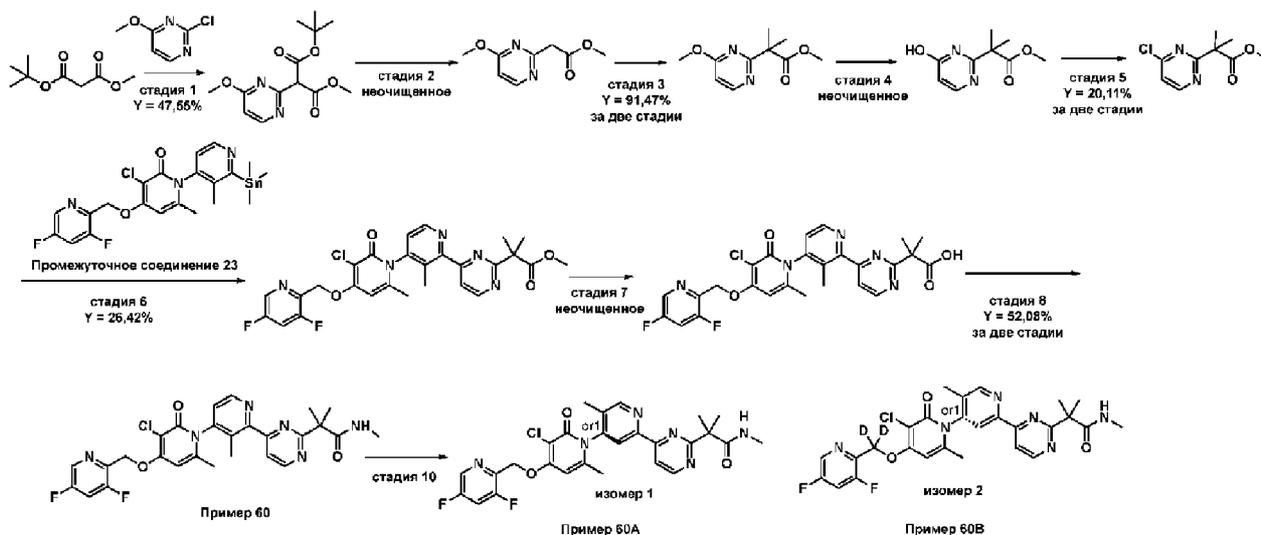
Пример 59А:

[00662] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 548,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,97 (д, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,17–8,06 (м, 1H), 7,97 (д, 1H), 6,91 (с, 1H), 4,58 (т, 1H), 3,69 (д, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,32 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,25, -120,27, -122,33, -122,35, -132,33.

Пример 59В:

[00663] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 548,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,97 (д, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,17–8,04 (м, 1H), 7,97 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 4,58 (т, 1H), 3,69 (д, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,32 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,25, -120,28, -122,33, -122,35, -132,33.

Пример 60А, 60В



Стадия 1: Получение 1-трет-бутил 3-метил 2-(4-метоксипиримидин-2-ил)пропандиоата:

[00664] К перемешиваемому раствору 1-трет-бутил-3-метилпропандиоата (33,74 г, 193,69 ммоль, 4,00 экв.) в ДМФА (70 мл) добавляли NaH (6,97 г, 290,53 ммоль, 6,00 экв.) порциями при 0 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре в атмосфере азота. К указанной выше смеси добавляли 2-хлор-4-метоксипиримидин (7,00 г, 48,42 ммоль, 1,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили прибавлением насыщ. NH₄Cl (водн.) (100 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением 1-трет-бутил-3-метил 2-(4-метоксипиримидин-2-ил)пропандиоата (6,50 г, 47,55%) в виде желтой жидкости. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 283,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,51 (д, 1H), 6,91 (д, 1H), 4,96 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,70 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).

Стадия 2: Получение метил-2-(4-метоксипиримидин-2-ил)ацетата:

[00665] К перемешиваемой смеси 1-трет-бутил-3-метил 2-(4-метоксипиримидин-2-ил)пропандиоата (6,5 г, 23,02 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (60 мл) добавляли ТФУ (30 мл) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-(4-метоксипиримидин-2-ил)ацетата (4,5 г, неочищенный) в виде желтой жидкости. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 183,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,47 (д, 1H), 6,85 (д, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,89 (с, 2H), 3,65 (с, 3H).

Стадия 3: Получение метил-2-(4-метоксипиримидин-2-ил)-2-метилпропаноата:

[00666] К перемешиваемой смеси метил-2-(4-метоксипиримидин-2-ил)ацетата (4,41 г, предположительно выход 100%, 24,20 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли LiHMDS (26,62 мл, 26,62 ммоль, 1,10 экв.) по каплям при -78 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78 °С в атмосфере азота. К указанной выше смеси добавляли CH₃I (3,78 г, 26,62 ммоль, 1,10 экв.) по каплям при -78 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при комнатной температуре. Затем к указанной выше смеси добавляли LiHMDS (26,62 мл, 26,62 ммоль, 1,10 экв.) по каплям при -78 °С. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78 °С в атмосфере азота. К указанной выше смеси добавляли CH₃I (3,78 г, 26,62 ммоль, 1,10 экв.) по каплям при -78 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 ч при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС.

Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-(4-метоксипиримидин-2-ил)-2-метилпропаноата (4,75 г, 91,47%) в виде желтой жидкости. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 211,05$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,47 (д, 1H), 6,86 (д, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,61 (с, 3H), 1,52 (с, 6H).

Стадия 4: Получение метил-2-(4-гидроксипиримидин-2-ил)-2-метилпропаноата:

[00667] Смесь метил-2-(4-метоксипиримидин-2-ил)-2-метилпропаноата (4,75 г, 22,59 ммоль, 1,00 экв.) и TMSI (18,08 г, 90,37 ммоль, 4,00 экв.) в ACN (50 мл) перемешивали в течение ночи при 80 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением метил-2-(4-гидроксипиримидин-2-ил)-2-метилпропаноата (8,24 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 197,1$.

Стадия 6: Получение метил-2-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-3',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил} пиримидин-2-ил)-2-метилпропаноата:

[00668] К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-3',6-диметил-2'-триметилстаннил-[1,4'-бипиридин]-2-она (920 мг, предположительно выход 100%, 1,70 ммоль, 1,00 экв.), метил-2-(4-хлорпиримидин-2-ил)-2-метилпропаноата (365 мг, 1,70 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (238 мг, 0,34 ммоль, 0,20 экв.) и CuI (324 мг, 1,70 ммоль, 1,00 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 120 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазной флэш-хроматографией с получением метил-2-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-3',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил} пиримидин-2-ил)-2-метилпропаноата (250 мг, 26,42%, за две стадии) в виде желтого масла. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 556,1$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,98 (д, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,14-8,04 (м, 1H), 7,94 (д, 1H), 7,58 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 3,59 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,59 (с, 6H).

Стадия 8: Получение 2-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-3',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил} пиримидин-2-ил)-2-метилпропановой кислоты:

[00669] К перемешиваемому раствору метил-2-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-3',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил} пиримидин-2-ил)-2-метилпропаноата (300 мг, 0,54 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (6 мл) добавляли раствор LiOH (26 мг, 1,08 ммоль, 2,00 экв.) в H_2O (3 мл) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь (300 мг) использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 542,3$.

Стадия 9: Получение 2-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-3',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил} пиримидин-2-ил)-N,2-диметилпропанамида:

[00670] К перемешиваемому раствору 2-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиримидин-2-ил)метокси]-3',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил} пиримидин-2-ил)-2-метилпропановой кислоты (292 мг, предположительно выход 100%, 0,55 ммоль, 1,00 экв.) в ACN (3 мл) добавляли метиламин (0,8 мл, 2M в ТГФ) и NMI (454 мг,

5,540 ммоль, 10,00 экв.) и TCFH (776 мг, 2,77 ммоль, 5,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь разводили EA (50 мл), затем промывали водой (2 x 50 мл) и соевым раствором (50 мл), органический слой концентрировали с получением неочищенного продукта (300 мг), который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, с получением 2-(4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиримидин-2-ил)-N,2-диметилпропанамида (160 мг, 52,08%, за две стадии) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 555,3$.

Стадия 10: Получение отн-2-(4-(3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-3',6-диметил-2-оксо-2Н-[1,4'-бипиридин]-2'-ил)пиримидин-2-ил)-N,2-диметилпропанамида и отн-2-(4-(3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-3',6-диметил-2-оксо-2Н-[1,4'-бипиридин]-2'-ил)пиримидин-2-ил)-N,2-диметилпропанамида:

[00671] Рацемат (160 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением отн-2-(4-(3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-3',6-диметил-2-оксо-2Н-[1,4'-бипиридин]-2'-ил)пиримидин-2-ил)-N,2-диметилпропанамида (**Пример 60А**: 44,2 мг, чистота 99,6%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и отн-2-(4-(3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-3',6-диметил-2-оксо-2Н-[1,4'-бипиридин]-2'-ил)пиримидин-2-ил)-N,2-диметилпропанамида (**Пример 60В**: 42,6 мг, чистота 99,2%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества.

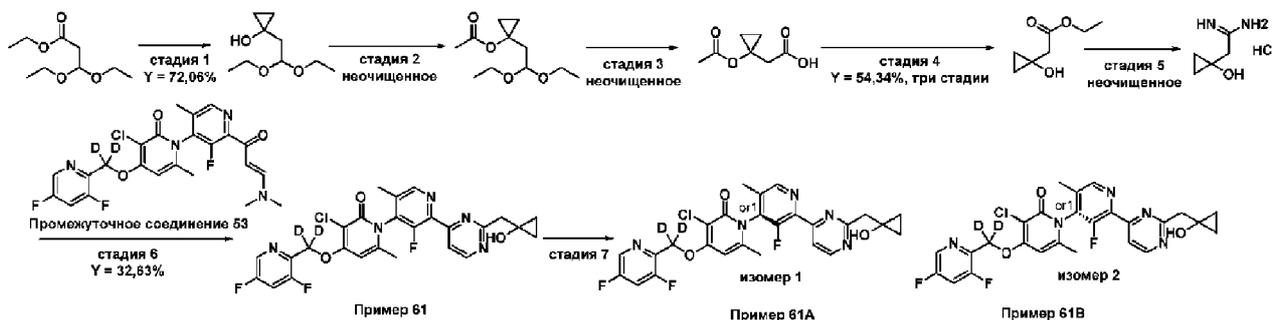
Примеры 60А:

[00672] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 555,1$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,95 (д, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,15–8,05 (м, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,41 (к, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 2,54 (д, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,54 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,16, -122,34, -122,36.

Пример 60В:

[00673] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 555,1$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,95 (д, 1H), 8,77 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,14–8,05 (м, 1H), 7,91 (д, 1H), 7,57 (д, 1H), 7,41 (к, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,49 (д, 2H), 2,55 (д, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,96 (с, 3H), 1,54 (с, 3H), 1,54 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,14, -120,16, -122,34, -122,36.

Пример 61А, 61В



Стадия 1: Получение 1-(2,2-диэтоксиэтил)циклопропан-1-ола:

[00674] К перемешиваемой смеси этил-3,3-диэтоксипропаноата (10,00 г, 52,56 ммоль, 1,00 экв.) и $Ti(Oi-Pr)_4$ (22,41 г, 78,84 ммоль, 1,50 экв.) в Et_2O (80 мл) и ТГФ (20 мл) добавляли $EtMgBr$ в 2-метил-ТГФ (3,4 М, 61 мл, 210,26 ммоль, 4,00 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (PE/EA = 5:1, $R_f = 0,3$). Реакционную смесь гасили добавлением воды (100 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали Et_2O (3 x 100 мл), органическую фазу объединяли и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации

фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(2,2-диэтоксиэтил)циклопропан-1-ола (6,60 г, 72,06%) в виде желтой жидкости. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 4,82 (т, 1H), 3,79–3,70 (м, 3H), 3,59–3,55 (м, 2H), 1,91 (д, 2H), 1,28–1,23 (м, 6H), 0,81–0,76 (м, 2H), 0,49–0,44 (м, 2H).

Стадия 2: Получение 1-(2,2-диэтоксиэтил)циклопропилацетата:

[00675] К перемешиваемому раствору 1-(2,2-диэтоксиэтил)циклопропан-1-ола (6,60 г, 37,87 ммоль, 1,00 экв.) и DMAP (5,09 г, 41,66 ммоль, 1,10 экв.) в Et₂O (60 мл) добавляли уксусный ангидрид (5,80 г, 56,81 ммоль, 1,50 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (PE/EA = 5:1, R_f = 0,4). Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (водн.) при 0 °С. Водный слой экстрагировали Et₂O (3 x 100 мл). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(2,2-диэтоксиэтил)циклопропилацетата (7,00 г, неочищенный) в виде желтой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,71 (т, 1H), 3,63–3,59 (м, 2H), 3,51–3,47 (м, 2H), 2,08 (д, 2H), 1,98 (с, 3H), 1,20 (т, 6H), 0,85–0,81 (м, 2H), 0,78–0,73 (м, 2H).

Стадия 3: Получение [1-(ацетилокси)циклопропил]уксусной кислоты:

[00676] К перемешиваемому раствору 1-(2,2-диэтоксиэтил)циклопропилацетата (7,00 г, 32,36 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (25 мл) и H₂O (50 мл) добавляли оксон (12,23 г, 72,75 ммоль, 1,50 экв.) порциями при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (100%EA, R_f = 0,1). Полученную смесь разводили водой (100 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (5 x 100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением [1-(ацетилокси)циклопропил]уксусной кислоты (5,00 г, неочищенная) в виде желтого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 2,85 (с, 2H), 2,04 (с, 3H), 1,06–0,99 (м, 2H), 0,93–0,90 (м, 2H).

Стадия 4: Получение этил-2-(1-гидроксициклопропил)ацетата:

[00677] К перемешиваемому раствору [1-(ацетилокси)циклопропил]уксусной кислоты (4,00 г, 25,29 ммоль, 1,00 экв.) в EtOH (50 мл) добавляли H₂SO₄ (40 капель) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. За ходом реакции следили с помощью ТСХ (PE/EA = 10:1, R_f = 0,5). Реакционную смесь гасили насыщ. NaHCO₃ (водн.) при комнатной температуре. Водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2-(1-гидроксициклопропил)ацетата (2,50 г, 53,43%) в виде желтой жидкости. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,21 (к, 2H), 2,58 (с, 2H), 1,29 (т, 3H), 0,89–0,85 (м, 2H), 0,53–0,47 (м, 2H).

Стадия 5: Получение 2-(1-гидроксициклопропил)этанимида гидрохлорида:

[00678] К перемешиваемой смеси NH₄Cl (4,64 г, 86,70 ммоль, 5,00 экв.) в толуоле (50 мл) добавляли AlMe₃ (43 мл, 2 М в толуоле, 86,70 ммоль, 5,00 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0 °С в атмосфере азота, а затем перемешивали при комнатной температуре пока не перестанет выделяться газ. К указанной выше смеси добавляли раствор этил-2-(1-гидроксициклопропил)ацетата (2,50 г, 17,34 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле по каплям при КТ. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 80 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь гасили добавлением MeOH (30 мл) при 0 °С.

Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали MeOH (6 x 50 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EtOH (50 мл). Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали EtOH (20 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это дало 2-(1-гидроксициклопропил)этанимида гидрохлорид (2,4 г, неочищенный) в виде оранжевого масла. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,98–8,72 (м, 4H), 5,80 (с, 1H), 2,62 (с, 2H), 0,67 (с, 4H).

Стадия 6: Получение 3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-3'-фтор-2'-(2-((1-гидроксициклопропил)метил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00679] К перемешиваемому раствору 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2H₂)метокси]-2'-[(2E)-3-(диметиламино)проп-2-еноил]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (500 мг, 1,01 ммоль, 1,00 экв.) и 2-(1-гидроксициклопропил)этанимида гидрохлорида (1,52 г, 10,10 ммоль, 10,00 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли K₂CO₃ (2,79 г, 20,20 ммоль, 20,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение ночи при 60 °С. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили водой (20 мл). Водный слой экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт дважды очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-3'-фтор-2'-(2-((1-гидроксициклопропил)метил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она (180 мг, 32,63%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 546,3.

Стадия 7: Получение отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-3'-фтор-2'-(2-((1-гидроксициклопропил)метил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-3'-фтор-2'-(2-((1-гидроксициклопропил)метил)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2H-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00680] Рацемат (180 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ, чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали с получением **Примера 61А** (62,1 мг, чистота 98,9%, чистота дейтерия 95,3%, э.и. = 100%) в виде желтого твердого вещества и **Примера 61В** (65,6 мг, чистота 99,3%, чистота дейтерия 95,3%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества.

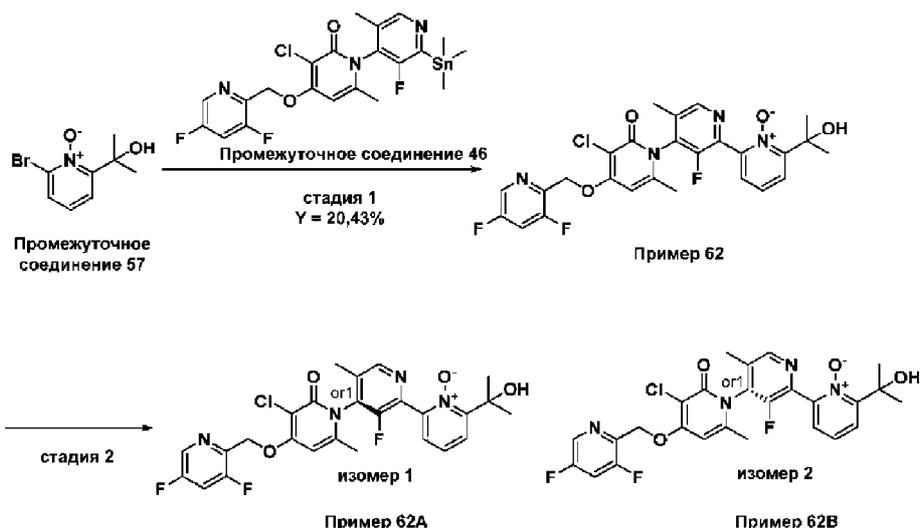
Пример 61А:

[00681] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 546,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (д, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,16–8,05 (м, 1H), 8,00 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,33 (с, 1H), 3,26–3,07 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 0,59 (с, 4H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO) δ -120,25, -120,27, -122,33, -122,34, -132,52.

Пример 61В:

ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 546,3. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,95 (д, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,14–8,07 (м, 1H), 8,00 (д, 1H), 6,90 (д, 1H), 5,33 (с, 1H), 3,23–3,08 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 0,59 (с, 4H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, DMSO) δ -120,24, -120,26, -122,32, -122,34, -132,51.

Пример 62А, 62В



Стадия 1: Получение 4'-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-3'-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-5'-метил-[2,2'-бипиридин]-1-ий-1-олата:

[00682] К реакционному раствору 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-2'-(триметилстанил)-[1,4'-бипиридин]-2-она (предположительно выход 100%, 1,00 г, 1,79 ммоль, 1,00 экв.) добавляли 2-бром-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-1-ий-1-олат (0,83 г, 3,58 ммоль, 2,00 экв.), CuI (0,34 г, 1,79 ммоль, 1,00 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,25 г, 0,35 ммоль, 0,20 экв.), смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли при КТ. Остаток растворяли в EtOAc (200 мл). Полученную смесь промывали насыщ. NaHCO₃ (водн.) (2 x 100 мл).

Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением неочищенного продукта (400 мг). Неочищенный продукт выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4'-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-3'-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-5'-метил-[2,2'-бипиридин]-1-ий-1-олата (200 мг, 20,43%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 547,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,70 (д, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,14–8,04 (м, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,60 (т, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,52 (д, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,06 (с, 3H), 1,60 (с, 6H).

Стадия 2: Получение опти-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-3'-фтор-6''-(2-гидроксипропан-2-ил)-5',6-диметил-2-оксо-2H-[1,4':2',2''-терпиридин]-1''-оксида и опти-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-3'-фтор-6''-(2-гидроксипропан-2-ил)-5',6-диметил-2-оксо-2H-[1,4':2',2''-терпиридин] 1''-оксида:

[00683] Рацемат (250 мг) разделяли препаративной ВЭЖХ с получением опти-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-3'-фтор-6''-(2-гидроксипропан-2-ил)-5',6-диметил-2-оксо-2H-[1,4':2',2''-терпиридин]-1''-оксида (**Пример 62A**: 78,2 мг, чистота 98,1%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и опти-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-3'-фтор-6''-(2-гидроксипропан-2-ил)-5',6-диметил-2-оксо-2H-[1,4':2',2''-терпиридин]-1''-оксида (**Пример 62B**: 78,6 мг, чистота 98,7%, э.и. = 98,7%) в виде белого твердого вещества.

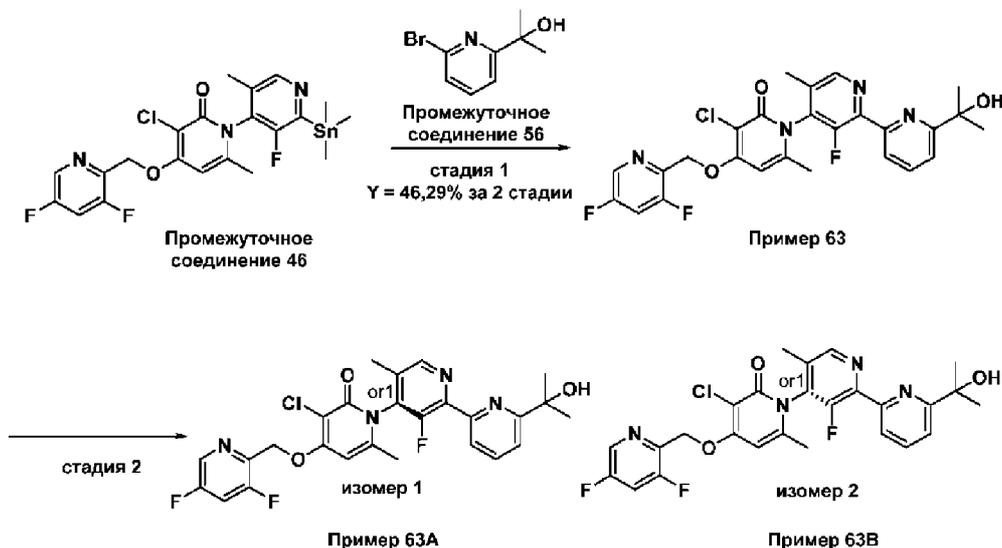
Пример 62A:

[00684] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 547,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,69 (д, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,18–8,01 (м, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,60 (т, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,51 (д, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,60 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,19, -120,21, -122,37, -122,39, -128,08.

Пример 62B:

[00685] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 547,1. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,69 (д, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,13–8,05 (м, 1H), 7,82 (дд, 1H), 7,75 (дд, 1H), 7,60 (т, 1H), 6,88 (д, 1H), 6,61 (с, 1H), 5,51 (д, 2H), 2,17 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,60 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,19, -120,21, -122,37, -122,39, -128,08.

Пример 63А, 63В



Стадия 1: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-фтор-6'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,2'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она:

[00686] К указанной выше смеси стадии 3 добавляли 2-(6-бромпиридин-2-ил)пропан-2-ол (754,34 мг, 3,49 ммоль, 3,00 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (163,36 мг, 0,23 ммоль, 0,20 экв.) и CuI (221,62 мг, 1,16 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 × 100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 100 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-фтор-6'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,2'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она (286,00 мг, 46,29%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 531,00. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,69 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,15–8,05 (м, 1H), 8,01–7,90 (м, 2H), 7,75 (дд, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,52 (д, 2H), 5,31 (с, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,46 (с, 6H).

Стадия 2: Получение отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-фтор-6'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,2'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-фтор-6'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,2'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она:

[00687] Рацемическую смесь (286,00 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-фтор-6'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,2'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она (**Пример 63А**, 65,1 мг, чистота 99,2%, э.и. = 99,9%) и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-1-[3-фтор-6'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,2'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она (**Пример 63В**, 59,0 мг, чистота 99,6%, э.и. = 99,9%)

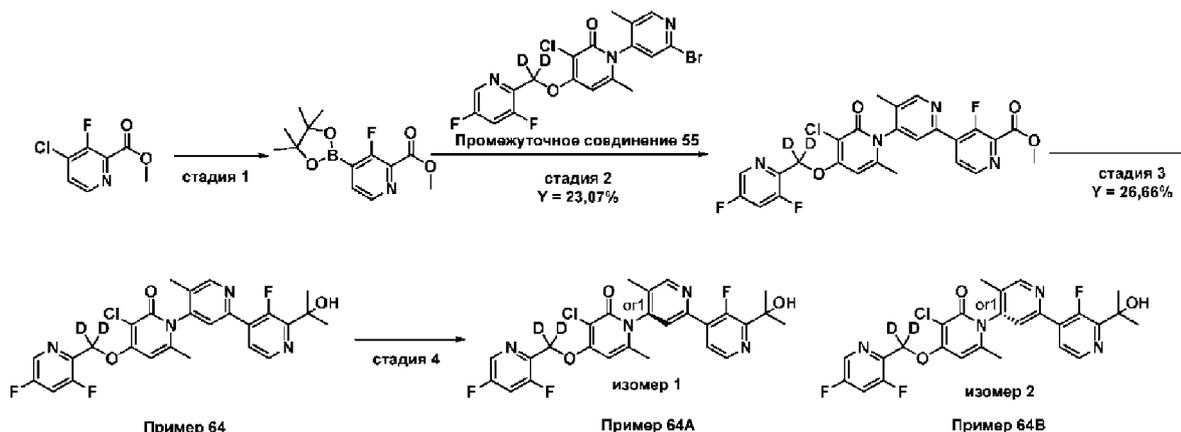
Пример 63А:

[00688] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 531,1. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,69 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,18–8,04 (м, 1H), 8,02–7,88 (м, 2H), 7,75 (дд, 1H), 6,89 (с, 1H), 5,52 (д, 2H), 5,30 (с, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,46 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,17, -120,20, -122,36, -122,39, -134,43.

Пример 63В:

[00689] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 531,05. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,69 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,18–8,04 (м, 1H), 8,01–7,87 (м, 2H), 7,75 (дд, 1H), 6,89 (д, 1H), 5,52 (д, 2H), 5,30 (с, 1H), 2,13 (с, 3H), 2,04 (с, 3H), 1,46 (с, 6H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,17, -120,19, -122,36, -122,39, -134,42.

Пример 64А, 64В



Стадия 1: Получение метил-3-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-карбоксилата:

[00690] К перемешиваемой смеси метил-4-хлор-3-фторпиридин-2-карбоксилата (2,00 г, 10,55 ммоль, 1,00 экв.), бис(пинаколато)дибора (13,40 г, 52,75 ммоль, 5,00 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли АсОК (3,11 г, 31,65 ммоль, 3,00 экв.) и XPhos Pd G3 (446 мг, 0,52 ммоль, 0,05 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1,5 ч при 80 °С. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Полученную смесь использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 200,1 (бороновая кислота).

Стадия 2: Получение метил-4-{3-хлор-4-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)(2H2)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-3-оксопирозин-2-карбоксилата:

[00691] К указанной выше смеси добавляли бис(2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2H2)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он) (1,96 г, 2,13 ммоль, 0,60 экв.), K₂CO₃ (1,48 г, 10,67 ммоль, 3,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (520 мг, 0,71 ммоль, 0,20 экв.) и H₂O (2,5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь выливали в воду (50 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали под давлением с получением метил-4-{3-хлор-4-[(3-хлор-5-фторпиридин-2-ил)(2H2)метокси]-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}-3-оксопирозин-2-карбоксилата (450 мг, 23,07%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 533,0. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,91 (с, 1H), 8,66 (д, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,22 (т, 1H), 8,10–8,07 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,99 (с, 3H).

Стадия 3: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-1-[3'-фтор-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она:

[00692] К перемешиваемой смеси метил-4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-3'-фтор-5-метил-[2,4'-бипиридин]-2'-карбоксилата (450 мг, 0,84 ммоль, 1,00 экв.) и LiCl (35 мг, 0,844 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли CH_3MgI (4 мл, 8,00 ммоль, 21,32 экв., 2,0 М в этиловом эфире) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщенным NH_4Cl (водн., 50 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, чистую фракцию концентрировали под давлением с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, чистую фракцию концентрировали под давлением с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-1-[3'-фтор-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она (120 мг, 26,66%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 533,1$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,88 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,14–8,07 (м, 1H), 7,91–7,88 (м, 2H), 6,82 (с, 1H), 5,37 (с, 1H), 2,10 (с, 3H), 2,00 (с, 3H), 1,56 (с, 6H).

Стадия 4: Получение отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-1-[3'-фтор-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она и отн-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-1-[3'-фтор-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил]-6-метилпиридин-2-она:

[00693] Рацемат (120 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ, чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали с получением **Примера 64А** (39,3 мг, чистота 97,6%, чистота дейтерия 97,3%, э.и. = 100%) и **Примера 64В** (39,5 мг, чистота 98,4%, чистота дейтерия 97,9%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества.

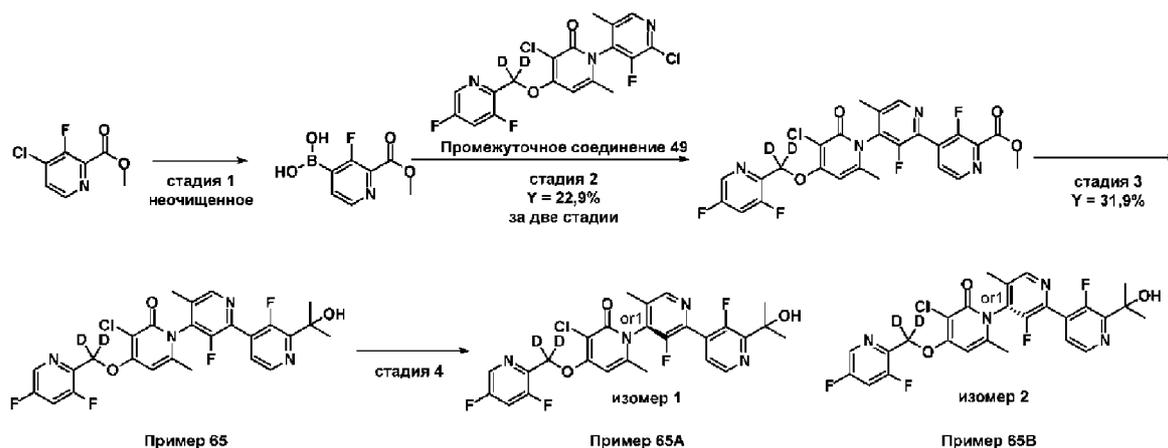
Пример 64А:

[00694] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 533,20$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,88 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,12–8,07 (м, 1H), 7,90–7,88 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 5,37 (с, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,56 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, DMSO) δ -120,25, -120,27, -122,33, -122,35, -125,91.

Пример 64В:

[00695] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 533,25$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,88 (с, 1H), 8,60 (д, 1H), 8,47 (д, 1H), 8,12–8,07 (м, 1H), 7,90–7,88 (м, 2H), 6,81 (с, 1H), 5,37 (с, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,98 (с, 3H), 1,56 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (377 МГц, DMSO) δ -120,25, -120,27, -122,33, -122,35, -125,91.

Пример 65А, 65В



Стадия 1: Получение 3-фтор-2-(метоксикарбонил)пиридин-4-илбороновой кислоты:

[00696] К перемешиваемой смеси метил-4-хлор-3-фторпиридин-2-карбоксилата (1,50 г, 7,91 ммоль, 1,00 экв.) и бис(пинаколато)дибора (10,05 г, 39,56 ммоль, 5,00 экв.) в диоксане (30 мл) добавляли ацетат калия (2,33 г, 23,73 ммоль, 3,00 экв.) и XPhos Pd G3 (0,33 г, 0,39 ммоль, 0,05 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 80 °С в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Неочищенную смесь использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 200,0$.

Стадия 2: Получение метил-4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-3,3'-дифтор-5-метил-[2,4'-бипиридин]-2'-карбоксилата:

[00697] К указанной выше смеси добавляли бис(2'-бром-3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-он) (1,71 г, 1,87 ммоль, 0,70 экв.), K_2CO_3 (1,11 г, 8,01 ммоль, 3,00 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,39 г, 0,53 ммоль, 0,20 экв.), диоксан (30 мл) и H_2O (3 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1,5 ч при 80 °С. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь выливали в воду (200 мл). Полученную смесь фильтровали, остаток на фильтре промывали $EtOAc$ (3 x 200 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением метил-4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-3,3'-дифтор-5-метил-[2,4'-бипиридин]-2'-карбоксилата (1,00 г, 22,9%) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[M+H]^+ = 551,1$.

Стадия 3: Получение 3-хлор-1-[3,3'-дифтор-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-6-метилпиридин-2-она:

[00698] К перемешиваемому раствору метил-4-{3-хлор-4-[(3-фторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-3,3'-дифтор-5-метил-[2,4'-бипиридин]-2'-карбоксилата (850 мг, 1,59 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (80 мл) добавляли CH_3MgBr (5,32 мл, 15,95 ммоль, 10,00 экв., 3 М в 2-МеТГФ) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (водн., 20 мл) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали $EtOAc$ (3 x 80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 x 80 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением неочищенного продукта, который

дополнительно очищали препаративной ВЭЖХ, чистую фракцию концентрировали под давлением с получением 3-хлор-1-[3,3'-дифтор-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-6-метилпиридин-2-она (280 мг, чистота 85%, выход 31,9%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 551,1. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,79 (с, 1Н), 8,61 (д, 1Н), 8,53 (д, 1Н), 8,12-8,10 (м, 1Н), 7,68 (т, 1Н), 6,92 (с, 1Н), 5,39 (с, 1Н), 2,19 (с, 3Н), 2,07 (с, 3Н), 1,56 (с, 6Н).

Стадия 4: Получение отн-3-хлор-1-[3,3'-дифтор-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-6-метилпиридин-2-она и отн-3-хлор-1-[3,3'-дифтор-2'-(2-гидроксипропан-2-ил)-5-метил-[2,4'-бипиридин]-4-ил]-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-6-метилпиридин-2-она:

[00699] Рацемат (270 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ, чистую фракцию концентрировали при пониженном давлении и лиофилизировали с получением **Примера 65А** 61,8 мг, чистота 99,9%, э.и. = 100%, чистота дейтерия 96,4%) в виде белого твердого вещества и **Примера 65В** (53,1 мг, чистота 99,8%, э.и. = 99,3%, чистота дейтерия 96,6%) в виде белого твердого вещества.

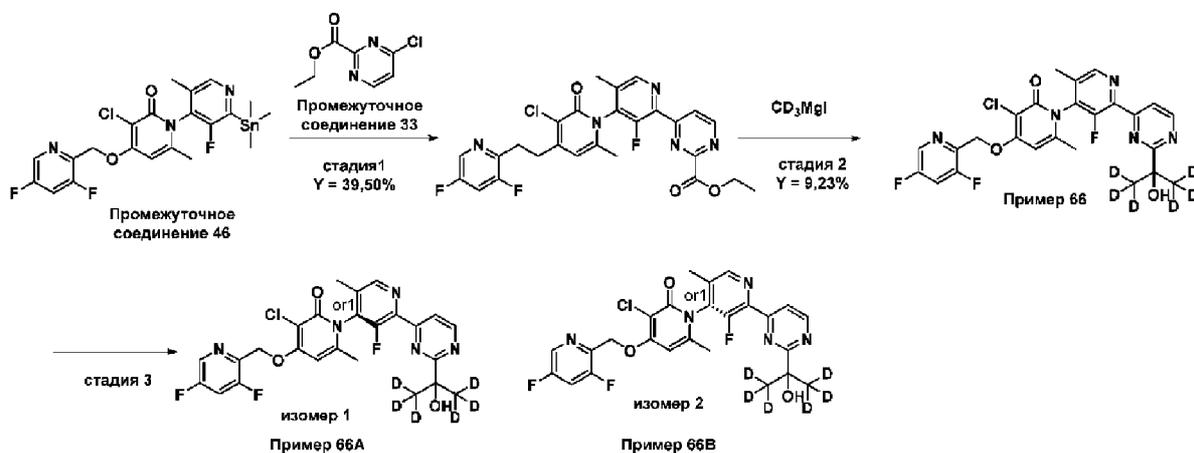
Пример 65А:

[00700] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 551,3. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,79 (с, 1Н), 8,61 (д, 1Н), 8,53 (д, 1Н), 8,13-8,06 (м, 1Н), 7,68 (т, 1Н), 6,94 (с, 1Н), 5,38 (с, 1Н), 2,18 (с, 3Н), 2,06 (с, 3Н), 1,55 (с, 6Н). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,216, -120,284, -122,313, -122,350, -123,233, -123,343, -132,080, -132,190.

Пример 65В:

[00701] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 551,3. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,79 (с, 1Н), 8,60 (д, 1Н), 8,53 (д, 1Н), 8,12-8,06 (м, 1Н), 7,68 (т, 1Н), 6,91 (с, 1Н), 5,38 (с, 1Н), 2,18 (с, 3Н), 2,06 (с, 3Н), 1,55 (с, 6Н). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,211, -120,279, -122,305, -122,343, -123,230, -123,340, -132,074, -132,185

Пример 66А, 66В



Стадия 1: Получение этил-4-(3-хлор-4-(2-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этил)-3'-фтор-5',6-диметил-2-оксо-2Н-[1,4'-бипиридин]-2'-ил)пиримидин-2-карбоксилата:

[00702] К 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-2'-(триметилстаннил)-[1,4'-бипиридин]-2-ону (1 г неочищенный) добавляли этил-4-хлорпиримидин-2-карбоксилат (1302 мг, 6,98 ммоль, 3,00 экв.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (326 мг, 0,46 ммоль, 0,20 экв.) и CuI (443 мг, 2,32 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Полученную смесь разводили водой (50 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 100 мл). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с

получением этил-4-(3-хлор-4-(2-(3,5-дифторпиридин-2-ил)этил)-3'-фтор-5',6-диметил-2-оксо-2Н-[1,4'-бипиридин]-2'-ил)пиримидин-2-карбоксилата (500 мг, 39,50%, за две стадии) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 546,1.

Стадия 2: Получение 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-2'-{2-[2-гидрокси(1,1,1,3,3,3-2Н6)пропан-2-ил]пиримидин-4-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00703] К перемешиваемому раствору этил-4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиримидин-2-карбоксилата (550 мг, 1,00 ммоль, 1,00 экв.) и LiCl (85 мг, 2,01 ммоль, 2,00 экв.) в ТГФ (8 мл) добавляли иод((2Н3)метил)магний (3,02 мл, 3,00 ммоль, 3 экв., 1 М) по каплям при -10 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при -10 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. NH₄Cl (водн.) при -10 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси]-3'-фтор-2'-{2-[2-гидрокси(1,1,1,3,3,3-2Н6)пропан-2-ил]пиримидин-4-ил}-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (50 мг, 9,23%). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 538,2.

Стадия 3: Получение опти-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-3'-фтор-2'-(2-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она и опти-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-3'-фтор-2'-(2-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00704] Рацемическую смесь (50 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением опти-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-3'-фтор-2'-(2-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 66А**: 22,6 мг, чистота 99,7%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества и опти-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси)-3'-фтор-2'-(2-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она (**Пример 66В**: 21,2 мг, чистота 99,6%, э.и. = 100%) в виде белого твердого вещества.

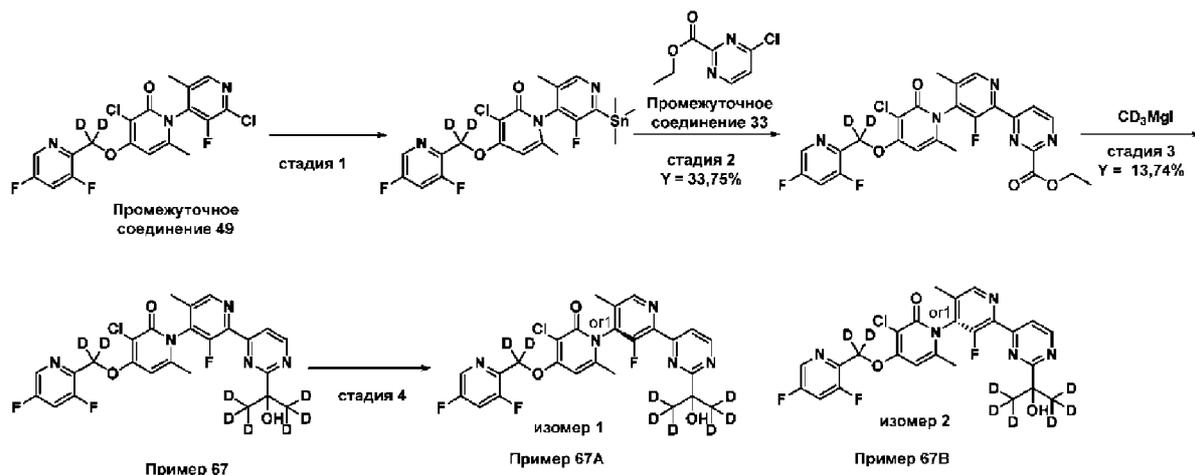
Пример 66А:

[00705] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 538,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,02 (д, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,15–8,06 (м, 1H), 8,04 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,53 (д, 2H), 5,06 (д, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,05 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,17, -120,19, -122,35, -122,36, -132,09.

Пример 66В:

[00706] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 538,2. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,02 (д, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,15–8,06 (м, 1H), 8,04 (д, 1H), 6,90 (с, 1H), 5,52 (д, 2H), 5,05 (д, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,05 (с, 3H). ¹⁹F ЯМР (377 МГц, ДМСО) δ -120,17, -120,19, -122,36, -122,38, -132,09.

Пример 67А, 67В



Стадия 1: Получение 3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-3'-фтор-5',6-диметил-2'-(триметилстаннил)-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00707] К перемешиваемой смеси 2',3-дихлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2H2)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (2,00 г, 4,62 ммоль, 1,00 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (649 мг, 0,92 ммоль, 0,20 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли AsPh₃ (283 мг, 0,92 ммоль, 0,20 экв.) и Sn₂Me₆ (3,02 г, 9,25 ммоль, 2,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Полученную смесь использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 562,1.

Стадия 2: Получение этил-4-(3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-3'-фтор-5',6-диметил-2-оксо-2Н-[1,4'-бипиридин]-2'-ил)пиримидин-2-карбоксилата:

[00708] К перемешиваемой смеси 3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2H2)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-2'-(триметилстаннил)-[1,4'-бипиридин]-2-она гидрофторида (2,70 г, 4,65 ммоль, 1,00 экв.) и этил-4-хлорпиримидин-2-карбоксилата (1,73 г, 9,30 ммоль, 2,00 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (652 мг, 0,93 ммоль, 0,20 экв.) и CuI (885 мг, 4,65 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь охлаждали до КТ и выливали в 20 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением этил-4-(3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-3'-фтор-5',6-диметил-2-оксо-2Н-[1,4'-бипиридин]-2'-ил)пиримидин-2-карбоксилата (860 мг, 33,75%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [M+H]⁺ = 548,1. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,08 (д, 1H), 8,70–8,63 (м, 1H), 8,42 (д, 1H), 8,20 (д, 1H), 7,35–7,33 (м, 1H), 6,47 (д, 1H), 4,56 (к, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,49 (т, 3H).

Стадия 3: Получение 3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-3'-фтор-2'-(2-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00709] К перемешиваемой смеси этил-4-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2H2)метокси]-3'-фтор-5',6-диметил-2-оксо-[1,4'-бипиридин]-2'-ил}пиримидин-2-карбоксилата (480 мг, 0,87 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ добавляли иод((2H3)метил)магний (9 мл, 8,76 ммоль, 10,00 экв.) по каплям при 0 °С в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с

помощью ЖХМС. Желаемый продукт может быть обнаружен ЖХМС. Реакционную смесь гасили насыщ. NH_4Cl (водн.) при 0 °С. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением 3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-3'-фтор-2'-(2-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она (65 мг, 13,74%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 540,2$.

Стадия 4: Получение отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-3'-фтор-2'-(2-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она и отн-3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)метокси-d2)-3'-фтор-2'-(2-(2-гидроксипропан-2-ил-1,1,1,3,3,3-d6)пиримидин-4-ил)-5',6-диметил-2Н-[1,4'-бипиридин]-2-она:

Рацемат (65 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением **Примера 67А** (9,7 мг, чистота 97,4%, чистота дейтерия 98,9%, э.и. = 97,44%) и **Примера 67В** (8,8 мг, чистота 98,4%, чистота дейтерия 98,6%, э.и. = 97,02%) в виде белого твердого вещества.

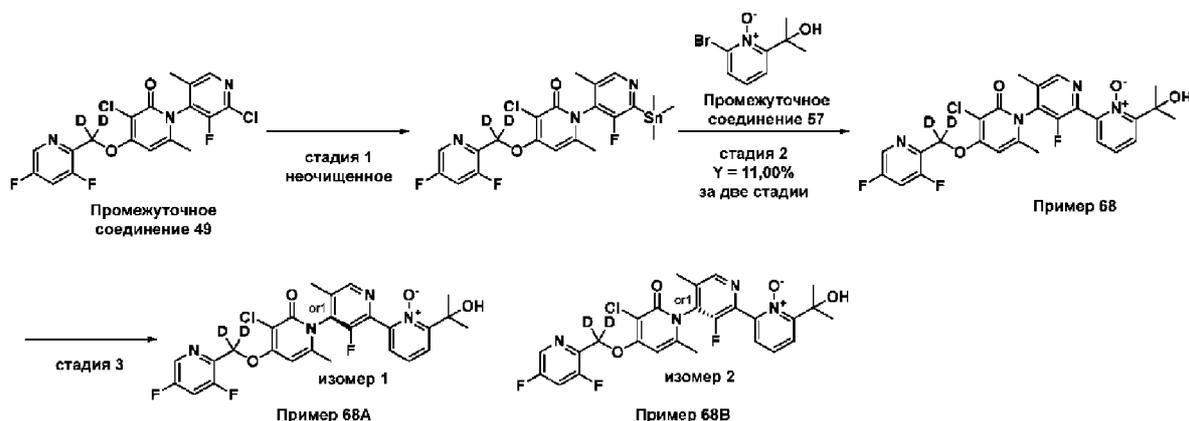
Пример 67А:

[00710] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 540,10$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,03 (д, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,13-8,02 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 5,04 (с, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,05 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -119,61, -119,66, -120,85, -120,87, -132,49.

Пример 67В:

[00711] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 540,2$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,03 (д, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,61 (д, 1H), 8,13-8,03 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 5,05 (с, 1H), 2,17 (с, 3H), 2,05 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -120,23, -120,25, -122,32, -122,34, -132,06.

Пример 68А, 68В



Стадия 1: Получение 3-хлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси)-3'-фтор-5',6-диметил-2'-(триметилстаннил)-[1,4'-бипиридин]-2-она:

[00712] Смесь 2',3-дихлор-4-((3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси)-3'-фтор-5',6-диметил-[1,4'-бипиридин]-2-она (1,00 г, 2,31 ммоль, 1,00 экв.), Sn_2Me_6 (1,51 г, 4,62 ммоль, 2,00 экв.), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0,32 г, 0,46 ммоль, 0,20 экв.), AsPh_3 (0,14 г, 0,46 ммоль, 0,20 экв.) в диоксане (10 мл) перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Полученную смесь использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 562,1$.

Стадия 2: Получение 4'-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-3'-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-5'-метил-[2,2'-бипиридин]-1-ий-1-олата:

[00713] К указанной выше смеси стадии 1 добавляли 2-бром-6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-1-ий-1-олат (0,83 г, 3,58 ммоль, 2,00 экв.), CuI (0,34 г, 1,79 ммоль, 1,00 экв.) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,25 г, 0,35 ммоль, 0,20 экв.), смесь перемешивали в течение 2 ч при 80 °С в атмосфере азота. За ходом реакции следили с помощью ЖХМС. Смесь оставляли при КТ, а затем разводили EtOAc (200 мл). Полученную смесь промывали насыщ. NaHCO₃ (водн.) (2x 100 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт выделяли с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 4'-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-3'-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-5'-метил-[2,2'-бипиридин]-1-ий-1-олата (140 мг, 11,00 %). ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [М+Н]⁺ = 549,2. ¹Н ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,53 (с, 1Н), 8,36 (д, 1Н), 7,56 (дд, 1Н), 7,49–7,39 (м, 2Н), 7,34–7,26 (м, 1Н), 6,46 (д, 1Н), 2,20 (с, 3Н), 2,10 (с, 3Н), 1,67 (с, 3Н), 1,63 (с, 3Н).

Стадия 3: Получение опти-4'-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-3'-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-5'-метил-[2,2'-бипиридин]-1-ий-1-олата и опти-4'-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-3'-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-5'-метил-[2,2'-бипиридин]-1-ий-1-олата:

[00714] Рацемическую смесь (140 мг) разделяли препаративной хиральной ВЭЖХ с получением опти-4'-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-3'-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-5'-метил-[2,2'-бипиридин]-1-ий-1-олата (**Пример 68А**: 40,8 мг, чистота 99,0%, э.и. = 100,0%) в виде белого твердого вещества и опти-4'-{3-хлор-4-[(3,5-дифторпиридин-2-ил)(2Н2)метокси]-6-метил-2-оксопиридин-1-ил}-3'-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-5'-метил-[2,2'-бипиридин]-1-ий-1-олата (**Пример 68В**: 40,3 мг, чистота 98,2%, э.и. = 100,0%) в виде белого твердого вещества.

Пример 68А:

[00715] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [М+Н]⁺ = 549,25. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,70 (с, 1Н), 8,61 (д, 1Н), 8,14–8,04 (м, 1Н), 7,83 (дд, 1Н), 7,75 (дд, 1Н), 7,60 (т, 1Н), 6,89 (д, 1Н), 6,62 (с, 1Н), 2,17 (с, 3Н), 2,06 (с, 3Н), 1,61 (с, 3Н), 1,59 (с, 3Н). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,27, -120,29, -122,33, -122,36, -128,07.

Пример 68В:

[00716] ЖХМС: (ИЭР+Н, m/z): [М+Н]⁺ = 549,20. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,70 (с, 1Н), 8,61 (д, 1Н), 8,17–8,01 (м, 1Н), 7,83 (дд, 1Н), 7,75 (дд, 1Н), 7,60 (т, 1Н), 6,89 (д, 1Н), 6,62 (с, 1Н), 2,17 (с, 3Н), 2,06 (с, 3Н), 1,61 (с, 3Н), 1,59 (с, 3Н). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -120,27, -120,29, -122,33, -122,36, -128,07.

Биологические примеры:

Экспрессия и очистка белка

[00717] Экспрессионные векторы рекомбинантных киназ МК2 и PRAK конструировали путем клонирования оптимизированных кодонов генов МК2 (Uniprot ID P49137, фрагмент аминокислоты F46-H400) или PRAK (Uniprot ID Q8IW41, фрагмент аминокислоты M1-Q471) в рGEX-4T1 (GE) для сверхэкспрессии этих киназ с N-концевой GST-меткой. Экспрессию белка проводили в BL21 E. coli путем выращивания хозяев в среде TB, индукции экспрессии белка с помощью 0,5 mM IPTG при приблизительно 0,8 OD₆₀₀, и инкубации культур при 18 °С в течение 14–20 часов после этого. Собранные клетки ресуспендировали в 100 мл буфера для лизиса (50 mM Tris-HCl, pH 8,0, 500 mM NaCl, 1 mM DTT, 5% глицерина и 1 mM PMSF) на грамм влажной клеточной

массы и гомогенизировали при 4 °С в микрофлюидизаторе (ATS, Suzhou, Китай) при давлении 14 000 фунтов на кв. дюйм, 3 прохода. Клеточные лизаты осветляли центрифугированием, а супернатанты, содержащие GST-слиятые белки, очищали с помощью аффинной хроматографии с использованием колонки гравитационного течения GSH-Sepharose (GE), предварительно уравновешенных в буфере А (50 мМ Tris-HCl, pH 8,0, 500 мМ NaCl, 1 мМ DTT и 5% глицерина). После тщательного промывания колонки буфером А связанные GST-белки элюировали буфером В (50 мМ Tris, pH 8,0, 500 мМ NaCl, 1 мМ DTT, 5% глицерина, 10 мМ глутатиона) с последующей очисткой по размеру на колонке Superdex 200, уравновешенной в буфере А. Очищенные белки концентрировали до приблизительно 1 мг/мл и хранили при -80 °С.

Биохимический анализ

[00718] В данном исследовании оценивают ингибирующую активность соединения по данному изобретению на пути p38/MK2 по сравнению с p38/PRAK. Более конкретно, определяли концентрацию соединения (IC_{50}), которая ингибировала половину максимальной активации MK2 или PRAK с помощью p38. Исследование активации MK2 проводили без или с серией из 10 разведений 1:3 соединения по данному изобретению при максимальной дозе 1 или 10 μ М, а исследование активации PRAK проводили без или с серией из 10 разведений 1:3. соединения данному изобретению в максимальной дозе 300 мкМ. Активность MK2 и PRAK определяли с помощью уровня фосфорилирования пептида HSP27, конъюгированного с FITC.

[00719] Типичный анализ проводили в объеме 20 мкл, включающем 60 пМ активного p38 α (Carna, № по каталогу 04–152), 10 мкМ АТФ, 1 мкМ пептида FITC-HSP27 (Sangon, № по каталогу P22354) и 1 нМ неактивного MK2 или PRAK в 1 X реакционном буфере (20 мМ HEPES, pH 7,5, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 0,01% Triton X-100, 0,01% BSA). После 2 ч инкубации реакционной смеси с различной концентрацией соединения по данному изобретению (200 нл) в реакционную смесь добавляли 60 мкл смеси раствора 1X IMAP (Molecular Devices, № по каталогу R8127) и инкубировали в течение еще получаса. Затем сигнал считывали многорежимным микропланшетным фотометром Synergy™ Neo2 с настройкой фильтра (Возбуждение/Эмиссия = 485 нм/FITC FP-P pol 528 нм и FITC FP-S pol 528 нм)

[00720] Затем сигнал нормализовали к контролю (несущей среде) и подгоняли в Xfit для получения IC_{50} . Селективность MK2 по сравнению с PRAK рассчитывали по формуле селективности = IC_{50} PRAK/ IC_{50} MK2.

[00721] Данные из приведенных выше анализов приведены в таблице 2.

TABLE 2

Номер примера	IC_{50} фермента p38 α /MK2 (10 мкМ)	IC_{50} фермента p38 α /MK2 (1 мкМ)	IC_{50} фермента p38 α /PRAK
1	5,2		< 3,5
2	7,5		5,4
3	7,7		5,3
3A		8	5,4
3B	< 5,0		< 3,5
4	7,8		5,1
4A		8,8	5,4
4B	6,1		< 3,5
5	7,8		5,5
5A	8,2		5,6
5B	5,7		< 3,5
6	7,5		4,9
6A	7,6		5
6B		8,3	5
6C	5,5		< 3,5

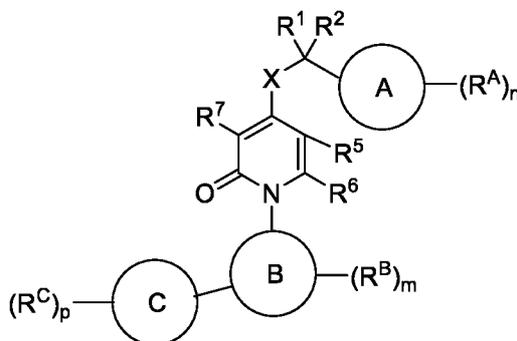
Номер примера	IC ₅₀ фермента p38a/МК2 (10 мкМ)	IC ₅₀ фермента p38a/МК2 (1 мкМ)	IC ₅₀ фермента p38a/PRAK
6D	5,6		< 3,5
7	6,3		4,2
8	< 5,0		< 3,5
9A		8,4	5,5
10	5,8		5,3
14	7,7		4,7
15	5,4		3,8
16	7,4		4,8
17	5,6		4,4
18A	6,8		4,6
18B	< 5,0		< 3,5
18C	< 5,0		< 3,5
18D	7,1		5,5
19A	6,6		5,3
19B	< 5,0		< 3,5
20A	5,7		5,3
20B	< 5,0		< 3,5
21A	< 5,0		< 3,5
21B		8,5	5,7
22A	7,5		4,8
22B	< 5,0		< 3,5
23A		8,5	4,9
23B	< 5,0		< 3,5
24A		8,8	5,2
24B	5,8		< 3,5
25A	7,5		5,5
25B	5,5		< 3,5
26A		7,9	5,7
26B	5,8		< 3,5
27A	7,2		3,9
27B	5,3		< 3,5
28A	5,4		< 3,5
28B	< 5,0		< 3,5
29A		8,1	4,9
29B	< 5,0		< 3,5
30	6,2		4,6
31A	5,7		5,5
31B	< 5,0		< 3,5
32A		7,7	5,2
32B	6		< 3,5
32C	7,2		5,2
32D	5,9		< 3,5
33A		7,6	5,3
33B	6,5		4,3
34A		7,7	5
34B	7,9		5,2
34C	5,7		< 3,5
34D	5,5		< 3,5
35A		7,3	5
35B		7,8	5,3
35C		< 6,0	< 3,5
35D		< 6,0	< 3,5
36A		8,3	5,3
36B		8,2	4,8
36C		< 6,0	< 3,5
36D		< 6,0	< 3,5
37A		8,3	5,6

Номер примера	IC ₅₀ фермента р38а/МК2 (10 мкМ)	IC ₅₀ фермента р38а/МК2 (1 мкМ)	IC ₅₀ фермента р38а/PRAK
37B		<6,0	<3,5
38A		7	4,5
38B		<6,0	<3,5
39A		8	4,9
39B		<6,0	<3,5
40A		6,9	4,8
40B		<6,0	<3,5
41A		8,3	5,5
41B		<6,0	<3,5
42A		6,3	5,2
42B		<6,0	<3,5
43A		7,9	5,6
43B		<6,0	<3,5
44A		7,6	5,2
44B		<6,0	<3,5
45A		<6,0	<3,5
45B		6,3	4,4
46A		7,8	5,6
46B		<6,0	<3,5
47A		8,7	5,3
47B		<6,0	<3,5
48A		8,3	5,7
48B		<6,0	<3,5
49A		8,2	5,5
49B		<6,0	<3,5
50A		7,9	5
50B		<6,0	<3,5
51A		7,1	5,3
51B		<6,0	<3,5
52A		<6,0	<3,5
52B		7,8	4,6
53A		<6,0	<3,5
53B		9,9	6,1
54A		<6,0	<3,5
54B		9,2	5,8
55		7,2	5
56A		8,7	5,8
56B		<6,0	<3,5
57A		8,9	6,1
57B		<8,0	3,9
58A		8,9	6
58B		<6,0	<3,5
59A		<6,0	<3,5
59B		9	6,5
60A		<7,0	<3,5
60B		7,6	4,7
61A		<7,0	3,8
61B		8,5	6,2
62A		8,8	6,1
62B		<7,0	<3,5
63A		<7,0	<3,5
63B		9,5	6,5
64A		8,7	5,7
64B		<7,0	<3,5
65A		8,4	6,7
65B		<7,0	4,1
66A		<7,0	<3,5

Номер примера	IC₅₀ фермента p38a/МК2 (10 мкМ)	IC₅₀ фермента p38a/МК2 (1 мкМ)	IC₅₀ фермента p38a/PRAK
66B		8,2	6
67A		8,8	6,5
67B		7,1	4,5
68A		< 7,0	< 3,5
68B		9,7	6,4

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (II) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер:



Формула (II),

где:

Кольцо А представляет собой фенил или гетероарил;

каждый R^A независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Aa} ;

или два R^A при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Aa} независимо представляет собой дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)R^a$, $-NR^bC(=O)OR^b$, $-NR^bS(=O)_2R^a$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, $-C(=O)C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Aa} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

n равно 0–4;

R^1 и R^2 независимо представляют собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкенил, C_2 - C_6 алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием оксо;

или R^1 и R^2 взяты вместе с образованием циклоалкила или гетероциклоалкила; причем циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены дейтерием, галогеном, $-CN$, $-OH$, $-OCH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, $-C(=O)CH_3$, $-C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, C_1 - C_6 алкилом, C_1 - C_6 галогеналкилом, C_1 - C_6 дейтероалкилом, C_1 - C_6 гидроксиалкилом, C_1 - C_6 аминоалкилом или C_1 - C_6 гетероалкилом;

X представляет собой $-C(R^3)_2$ -, $-NR^4$ -, $-O$ - или $-S$ -;

каждый R^3 независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-NR^cR^d$, $-C(=O)R^a$, $-C(=O)OR^b$, $-C(=O)NR^cR^d$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 -

C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

или два R³ взяты вместе с образованием оксо;

R⁴ представляет собой водород, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁵ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁶ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

R⁷ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -NR^cR^d, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил или гетероциклоалкил;

кольцо В представляет собой гетероциклоалкил или гетероарил;

каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ba};

или два R^B при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Ba} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Ba} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

m равно 0–4;

кольцо С представляет собой 5-членный гетероарил;

каждый R^C независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^cR^dOR^b, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, (C₁-C₆алкил)циклоалкил, (C₁-C₆алкил)гетероциклоалкил, (C₁-C₆алкил)арил или (C₁-C₆алкил)гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ca};

каждый R^{Ca} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Ca} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

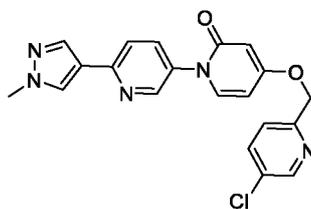
p равно 0–4;

каждый R^a независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила; и

каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

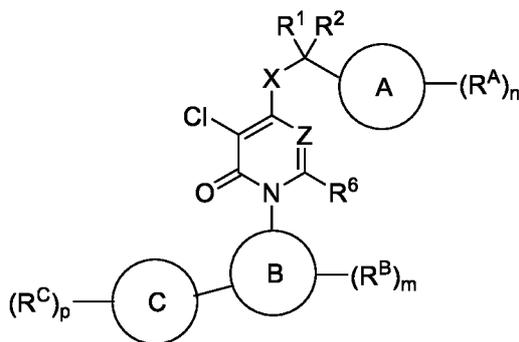
или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;



при условии того, что соединение не представляет собой

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где кольцо А представляет собой гетероарил.
3. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где кольцо А представляет собой пиридил.
4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где кольцо А представляет собой фенил.
5. Соединение по любому из пп. 1–4 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где каждый R^A независимо представляет собой галоген.
6. Соединение по любому из пп. 1–5 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где n равно 1 или 2.
7. Соединение по любому из пп. 1–6 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где R¹ и R² представляют собой водород или дейтерий.
8. Соединение по любому из пп. 1–7 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где X представляет собой -O-.
9. Соединение по любому из пп. 1–8 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где R⁵ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкинил или циклоалкил.
10. Соединение по любому из пп. 1–9 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где R⁵ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN или C₁-C₆алкил.
11. Соединение по любому из пп. 1–10 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где R⁶ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкинил или циклоалкил.
12. Соединение по любому из пп. 1–11 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где R⁶ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN или C₁-C₆алкил.
13. Соединение по любому из пп. 1–12 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где R⁷ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкинил или циклоалкил.
14. Соединение по любому из пп. 1–13 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где R⁷ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN или C₁-C₆алкил.
15. Соединение по любому из пп. 1–14 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где кольцо В представляет собой пиридинил.
16. Соединение по любому из пп. 1–15 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где каждый R^B независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкинил или циклоалкил.
17. Соединение по любому из пп. 1–16 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где каждый R^B независимо представляет собой галоген или C₁-C₆алкил.

18. Соединение по любому из пп. 1–17 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где каждый R^B независимо представляет собой C_1 - C_6 алкил.
19. Соединение по любому из пп. 1–18 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где m равно 1 или 2.
20. Соединение по любому из пп. 1–19 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где кольцо C представляет собой тиазолил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, тиadiaзол или триазолил.
21. Соединение по любому из пп. 1–20 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где кольцо C представляет собой тиазолил.
22. Соединение по любому из пп. 1–20 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где кольцо C представляет собой пиразолил.
23. Соединение по любому из пп. 1–20 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где кольцо C представляет собой имидазолил.
24. Соединение по любому из пп. 1–20 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где кольцо C представляет собой тиadiaзол.
25. Соединение по любому из пп. 1–20 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где кольцо C представляет собой триазолил.
26. Соединение по любому из пп. 1–25 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где каждый R^C независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-OH$, $-OR^a$, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил или C_1 - C_6 гетероалкил.
27. Соединение по любому из пп. 1–26 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где каждый R^C независимо представляет собой C_1 - C_6 гидроксиалкил.
28. Соединение по любому из пп. 1–27 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где p равно 1 или 2.
29. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер:



Формула (I),

где:

Кольцо A представляет собой фенил или гетероарил;

каждый R^A независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, $-OR^a$, $-OC(=O)R^a$, $-OC(=O)OR^b$, $-OC(=O)NR^cR^d$, $-SH$, $-SR^a$, $-S(=O)R^a$, $-S(=O)_2R^a$, $-S(=O)_2NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^bC(=O)NR^cR^d$, -

C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ba};

или два R^B при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Ba} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

или два R^{Ba} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

m равно 0–4;

Кольцо C представляет собой гетероциклоалкил или гетероарил;

каждый R^C независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -S(=O)(=NR^b)R^a, -SiR^cR^dOR^b, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, (C₁-C₆алкил)циклоалкил, (C₁-C₆алкил)гетероциклоалкил, (C₁-C₆алкил)арил или (C₁-C₆алкил)гетероарил; причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно и независимо замещен одним или более R^{Ca};

или два R^C при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

каждый R^{Ca} независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -NO₂, -OH, -OR^a, -OC(=O)R^a, -OC(=O)OR^b, -OC(=O)NR^cR^d, -SH, -SR^a, -S(=O)R^a, -S(=O)₂R^a, -S(=O)₂NR^cR^d, -NR^cR^d, -NR^bC(=O)NR^cR^d, -NR^bC(=O)R^a, -NR^bC(=O)OR^b, -NR^bS(=O)₂R^a, -C(=O)R^a, -C(=O)C(=O)R^a, -C(=O)OR^b, -C(=O)NR^cR^d, -C(=O)C(=O)NR^cR^d, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил или гетероарил;

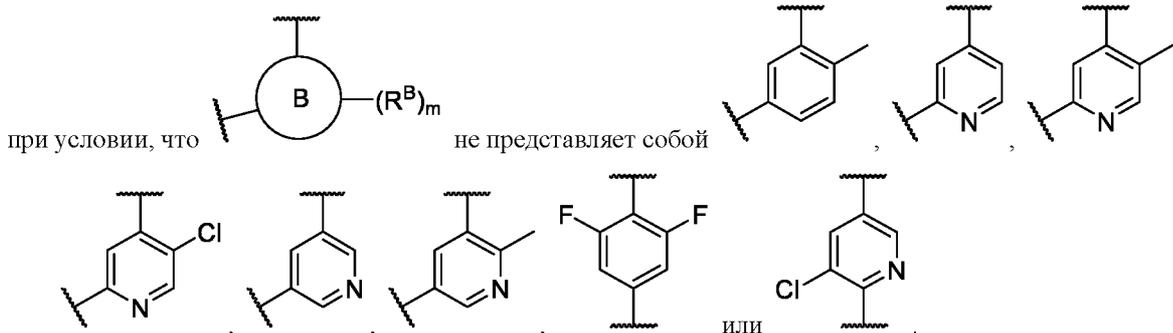
или два R^{Ca} при одном и том же атоме взяты вместе с образованием оксо;

p равно 0–4;

каждый R^a независимо представляет собой C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

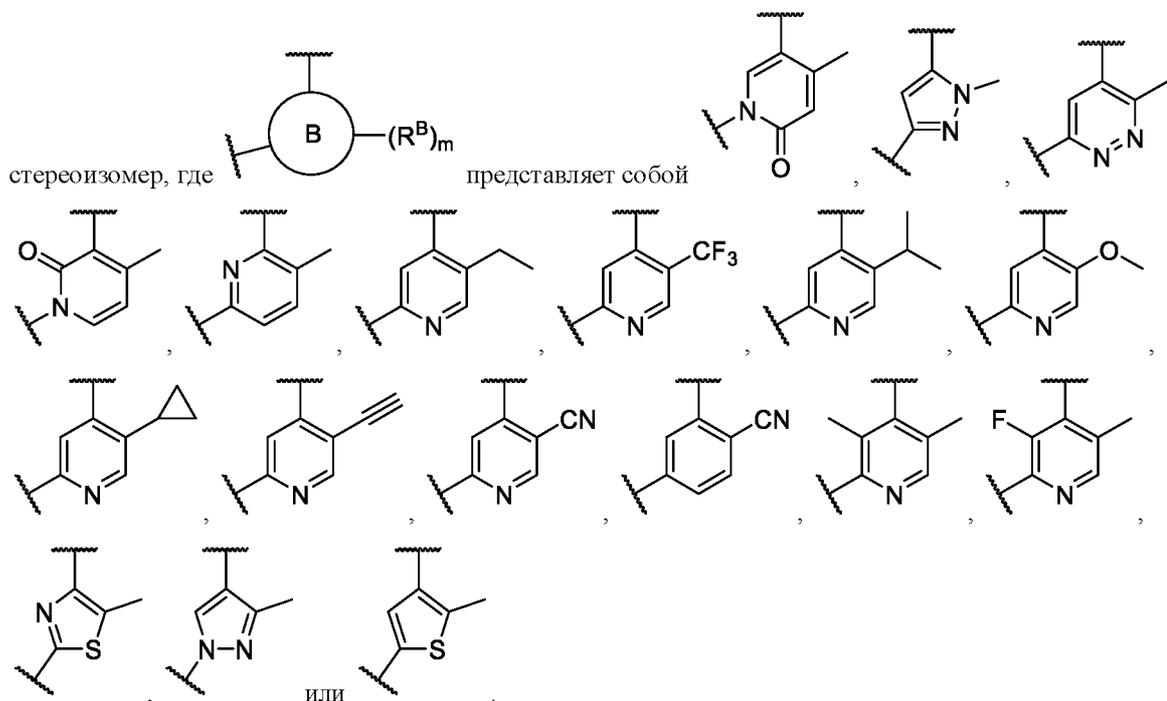
каждый R^b независимо представляет собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил,

гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила; и каждый R^c и R^d независимо представляют собой водород, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкенил, C₂-C₆алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил, гетероарил, C₁-C₆алкил(циклоалкил), C₁-C₆алкил(гетероциклоалкил), C₁-C₆алкил(арил) или C₁-C₆алкил(гетероарил); причем каждый алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил независимо необязательно замещен одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила; или R^c и R^d взяты вместе с атомом, к которому они присоединены, с образованием гетероциклоалкила, необязательно замещенного одной или более группами оксо, дейтерия, галогена, -CN, -OH, -OCH₃, -S(=O)CH₃, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂NH₂, -S(=O)₂NHCH₃, -S(=O)₂N(CH₃)₂, -NH₂, -NHCH₃, -N(CH₃)₂, -C(=O)CH₃, -C(=O)OH, -C(=O)OCH₃, C₁-C₆алкила, C₁-C₆галогеналкила, C₁-C₆дейтероалкила, C₁-C₆гидроксиалкила, C₁-C₆аминоалкила или C₁-C₆гетероалкила;

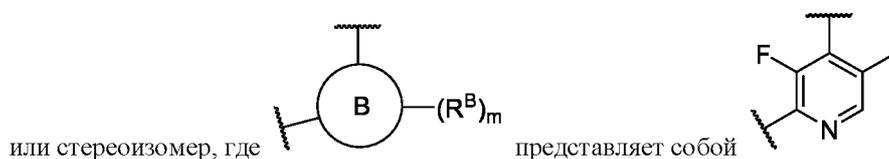


30. Соединение по п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где кольцо А представляет собой гетероарил.
31. Соединение по п. 29 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где кольцо А представляет собой пиридил.
32. Соединение по любому из пп. 26–31 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где каждый R^A независимо представляет собой галоген.
33. Соединение по любому из пп. 26–32 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где n равно 1 или 2.
34. Соединение по любому из пп. 26–33 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где R¹ и R² представляют собой водород или дейтерий.
35. Соединение по любому из пп. 26–34 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где X представляет собой -O-.
36. Соединение по любому из пп. 26–35 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где R⁵ представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил, C₁-C₆гетероалкил, C₂-C₆алкинил или циклоалкил.

37. Соединение по любому из пп. 26–36 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где R^5 представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN или C_1 - C_6 алкил.
38. Соединение по любому из пп. 26–37 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где R^6 представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_1 - C_6 гидроксиалкил, C_1 - C_6 аминоалкил, C_1 - C_6 гетероалкил, C_2 - C_6 алкинил или циклоалкил.
39. Соединение по любому из пп. 26–38 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где R^6 представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN или C_1 - C_6 алкил.
40. Соединение по любому из пп. 26–39 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где кольцо В представляет собой 6-членный гетероарил.
41. Соединение по любому из пп. 26–40 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где кольцо В представляет собой пиридинил.
42. Соединение по любому из пп. 26–41 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где каждый R^B независимо представляет собой дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, C_1 - C_6 алкил, C_1 - C_6 галогеналкил, C_1 - C_6 дейтероалкил, C_2 - C_6 алкинил или циклоалкил.
43. Соединение по любому из пп. 26–42 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где каждый R^B независимо представляет собой галоген или C_1 - C_6 алкил.
44. Соединение по любому из пп. 26–43 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где m равно 1 или 2.
45. Соединение по любому из пп. 26–39 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или



46. Соединение по любому из пп. 26–39 или 45 его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид



47. Соединение по любому из пп. 26–46 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где кольцо С представляет собой 5- или 6-членный гетероарил.
48. Соединение по любому из пп. 26–47 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где кольцо С представляет собой пиримидинил.
49. Соединение по любому из пп. 26–48 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где каждый R^C независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, -CN, -OH, -OR^a, C₁-C₆алкил, C₁-C₆галогеналкил, C₁-C₆дейтероалкил, C₁-C₆гидроксиалкил, C₁-C₆аминоалкил или C₁-C₆гетероалкил.
50. Соединение по любому из пп. 26–49 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где каждый R^C независимо представляет собой C₁-C₆гидроксиалкил.
51. Соединение по любому из пп. 26–50 или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, N-оксид или стереоизомер, где р равно 1 или 2.
52. Соединение, выбранное из соединения, представленного в таблице 1 или описании, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, N-оксида или стереоизомеров.
53. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1–52 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, N-оксида или стереоизомера, и фармацевтически приемлемый эксципиент.
54. Способ лечения состояния, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–52 или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, N-оксида или его стереоизомера, причем состояние выбрано из группы, состоящей из аутоиммунного расстройства, хронического воспалительного расстройства, острого воспалительного расстройства, аутовоспалительного расстройства, фиброзного расстройства, метаболического расстройства, неопластического расстройства и сердечно-сосудистого или цереброваскулярного расстройства.
55. Способ лечения заболевания, опосредованного киназой р38 MAP, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–52, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, N-оксида или стереоизомера.
56. Способ лечения заболевания, опосредованного МК2, у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1–52, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, N-оксида или стереоизомера.