

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202490797 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2024.07.17(22) Дата подачи заявки  
2022.09.23

(51) Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01)  
C07D 405/04 (2006.01)  
C07D 413/14 (2006.01)  
C07D 405/14 (2006.01)  
C07D 401/14 (2006.01)  
C07D 405/12 (2006.01)  
A61K 31/4433 (2006.01)  
A61K 31/444 (2006.01)  
A61K 31/4439 (2006.01)  
A61K 31/443 (2006.01)  
A61K 31/506 (2006.01)  
A61P 25/08 (2006.01)

## (54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНИЛА В КАЧЕСТВЕ АКТИВАТОРОВ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

(31) 63/248,341

(32) 2021.09.24

(33) US

(86) PCT/US2022/044566

(87) WO 2023/049369 2023.03.30

(88) 2023.04.27

(71) Заявитель:  
КСЕНОН ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНК. (СА)

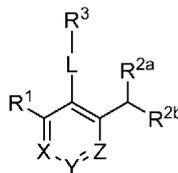
(72) Изобретатель:

Берфорд Кристен, Лофштранд  
Фернер, Ким Чжон Юн, Клемент  
Хелен, Чарифсон Пол, Кларк Майкл  
(СА)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



(I) ;

где X, Y, Z, R<sup>1</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, R<sup>3</sup> и L таковы, как описано в данном документе, в виде их стереоизомеров, энантиомеров, таутомеров или их смесей; или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, а также к фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I), как описано в данном документе, которые пригодны в качестве модуляторов потенциалозависимых натриевых каналов, и, таким образом, пригодны для лечения судорожных расстройств, таких как эпилепсия.

A1

202490797

202490797

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-580715EA/061

### ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНИЛА В КАЧЕСТВЕ АКТИВАТОРОВ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

#### *Область техники*

Настоящее изобретение относится к производным пиридинила в виде их стереоизомеров, энантиомеров, таутомеров или их смесей, или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, а также к фармацевтическим композициям, содержащим производные пиридинила, которые пригодны в качестве активаторов потенциалозависимых натриевых каналов, и, таким образом, пригодны для лечения судорожных расстройств, таких как эпилепсия.

#### *УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ*

Эпилепсия представляет собой распространенное судорожное расстройство, встречающееся во всем мире, по оценкам, у 0,7% населения (50 миллионов человек) (см. Hirtz, D. *et al.*, *Neurology*. (2007), 68:326-337). Она характеризуется аномальной электрической активностью в мозге, приводящей к судорогам. Для эпидемиологических целей это определение требует более одной неспровоцированной судороги любого типа.

Пациенты с эпилепсией имеют повышенный риск смертности по сравнению с общей популяцией, что связано в первую очередь с этиологией заболевания. Однако у пациентов с неконтролируемой эпилепсией наибольший риск смертности, связанный с судорогами, обусловлен внезапной неожиданной смертью при эпилепсии (SUDEP) (см., Hitiris, N. *et al.*, *Epilepsy and Behavior* (2007), 10:363-376. Пациенты, участвующие в клинических испытаниях новых противозепилептических лекарственных средств (AED), как правило, страдают эпилепсией более 10 лет и безуспешно проходят многократную терапию AED.

Патофизиология большинства форм эпилепсии остается не до конца изученной, но известно, что эпилептические судороги возникают в результате чрезмерно синхронного и продолжительного срабатывания группы нейронов. Стойкое повышение возбудимости нейронов характерно для всех эпилептических синдромов. Терапевтическая стратегия в лечении эпилепсии предусматривает снижение возбудимости нейронов с помощью различных механических путей. За последние два десятилетия было разработано и выпущено на рынок несколько новых AED, чтобы расширить терапевтический спектр путем направленного воздействия на различные механизмы действия и улучшить соотношение риск/польза. Считается, что доступные в настоящее время AED действуют путем ингибирования гликопротеина синаптических везикул, потенцирования ингибиторной ГАМК-эргической нейротрансмиссии, снижения опосредованной глутаматом возбуждающей нейротрансмиссии или ингибирования потенциалозависимых натриевых или кальциевых каналов. Несмотря на это, до 30% пациентов остаются резистентными к традиционному лечению и продолжают страдать от неконтролируемых судорог (см. Brown, D.A. *et al.*, *Nature* (1980), 283:673-676 и Elger, C.E. *et al.*, *Epilepsy Behav.* (2008), 12:501-539. Качество жизни пациентов с резистентностью низкое; они не могут

водить машину и им сложно работать или жить самостоятельно. Кроме того, многие пациенты страдают поведенческими, неврологическими и/или интеллектуальными нарушениями как следствиями судорожного расстройства. Современные средства оказывают минимальное или полное отсутствие влияния на натрийзависимые каналы нейронов, несмотря на то, что эти каналы играют важную роль в контроле возбудимости нейронов. Таким образом, лекарства с новыми механизмами действия или лекарства, улучшающие уже имеющиеся на рынке AED, необходимы для обеспечения значительной неудовлетворенной клинической потребности в контроле над судорогами у пациентов с устойчивой к лечению эпилепсией.

Na<sub>v</sub>1.1 представляет собой потенциалозависимый натриевый канал (Na<sub>v</sub>), содержащий одну порообразующую α-субъединицу, кодируемую *SCN1A*, и две связанные с ней β-субъединицы, кодируемые *SCN1B-SCN4B*. Na<sub>v</sub>1.1, а также его подсемейства (Na<sub>v</sub>1.2, Na<sub>v</sub>1.3 и Na<sub>v</sub>1.6), экспрессируется преимущественно в центральной нервной системе (ЦНС) (Catterall, W.A., *J Physiol* (2012), Vol. 590, pp. 2577-2589 и Catterall, W.A., *Neurochem Res* (2017), Vol. 42, pp. 2495-2504). Na<sub>v</sub>1.1 экспрессируется в основном в парвальбумин-положительных быстро разряжающихся интернейронах (FSIN) и участвует в деполяризации мембраны и возникновении потенциала действия (AP) (Ogiwara, I. *et al.*, *J Neurosci* (2007), Vol. 27, pp. 5903-5914). Таким образом, потеря функции каналов Na<sub>v</sub>1.1 может приводить к дезингибированию возбуждающих пирамидных нейронов, вызывая различные заболевания ЦНС (Han, S. *et al.*, *Nature* (2012), Vol. 489, pp. 385-390, Oakley, J.C. *et al.* *Epilepsia* (2011), Vol. 52(Suppl. 2), pp. 59-61 и Verret, L. *et al.*, *Cell* (2012), Vol. 149, pp. 708-721). Синдром Драве представляет собой редкую генетическую эпилептическую энцефалопатию, при которой более 70% пациентов имеют гетерозиготные мутации *de novo* в гене *SCN1A* (Catterall, W.A., *Ann Rev Pharmacol Toxicol* (2014), Vol. 54, pp. 317-338). В таких мутациях отмечается потеря функции каналов Na<sub>v</sub>1.1 (Mantegazza, M. *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* (2005), Vol. 102, pp. 18177-18182). Генетическая связь между пациентами с синдромом Драве и каналами Na<sub>v</sub>1.1 позволяет предположить, что активатор Na<sub>v</sub>1.1, проникающий в мозг, может обладать значительным терапевтическим потенциалом для лечения синдрома Драве (Jensen, H.S. *et al.*, *Trends Pharmacol Sci* (2014), Vol. 35, pp. 113-118, и Richards, K.L. *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* (2018), Vol. 115, pp. E8077-E8085). Тем не менее, до сих пор не сообщалось о мощных и селективных активаторах Na<sub>v</sub>1.1. За последнее время Lundbeck представила несколько активаторов Na<sub>v</sub>1.1: производное 2-метилбензамида (Crestey, F. *et al.*, *ACS Chem Neurosci* (2015), Vol. 6, pp. 1302-1308), AA43279 (Frederiksen, K. *et al.*, *Eur J Neurosci* (2017), Vol. 46, pp. 1887-1896) и Lu AE98134 (von Schoubyea, N.L. *et al.*, *Neurosci Lett* (2018), Vol. 662, pp. 29-35). Наиболее недавно разработанный активатор, Lu AE98134, увеличивает общую площадь под кривой при длительности деполяризующего импульса от 1 мкМ в Na<sub>v</sub>1.1-экспрессирующих клетках НЕК, при этом наблюдается низкая селективность в отношении Na<sub>v</sub>1.5 и умеренная селективность в отношении Na<sub>v</sub>1.2. С биологической точки зрения Na<sub>v</sub>1.5 представляет собой основной сердечный натриевый канал (Vincent, G.M., *Annu Rev Med* (1998), Vol. 49,

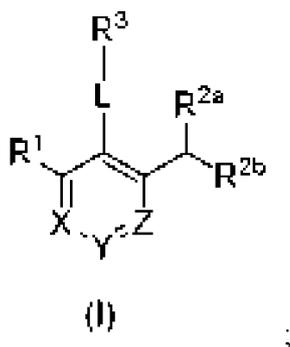
pp. 263-274), а  $Na_v1.2$  доминантно экспрессируется в возбуждающих нейронах (Gong, B. *et al.*, *J Comp Neurol* (1999), Vol. 412, pp. 342-352 и Hu, W. *et al.*, *Nat Neurosci* (2009), Vol. 12, pp. 996-1002). Таким образом, высокая селективность в отношении  $Na_v1.5$  и  $Na_v1.2$  является предпочтительной для кандидатов в лекарственные средства. С другой стороны, электрофизиологические данные, касающиеся Lu AE98134, свидетельствуют о его перспективности в качестве активатора  $Na_v1.1$  для повышения возбудимости FSIN. Недавно была опубликована информация об открытии производного 4-фенил-2-(пирролидинил)никотинамида в качестве высокоэффективного активатора  $Na_v1.1$  с улучшенной селективностью в отношении  $Na_v1.2$  и  $Na_v1.5$  по сравнению с ранее описанными активаторами  $Na_v1.1$  (Miyazaki, T. *et al.*, *Bioorg Med Chem Lett* (2019), Vol. 29, No. 6, pp. 815-820).

Несмотря на значительные достижения в этой области, по-прежнему остается существенная потребность в соединениях, которые являются активаторами потенциалозависимых натриевых каналов, тем самым пригодными для лечения судорожных расстройств, предпочтительно эпилепсии, у млекопитающих, предпочтительно у человека.

#### *Краткое описание сущности изобретения*

Настоящее изобретение относится к производным пиридина в виде их стереоизомеров, энантиомеров или таутомеров или их смесей; или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, и фармацевтическим композициям, содержащим производные пиридина, которые применимы в качестве активаторов потенциалозависимых натриевых каналов, в частности, активаторов  $Na_v1.1$ , и, таким образом, пригодны для лечения судорожных расстройств, таких как эпилепсия и синдром Драве.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы (I):

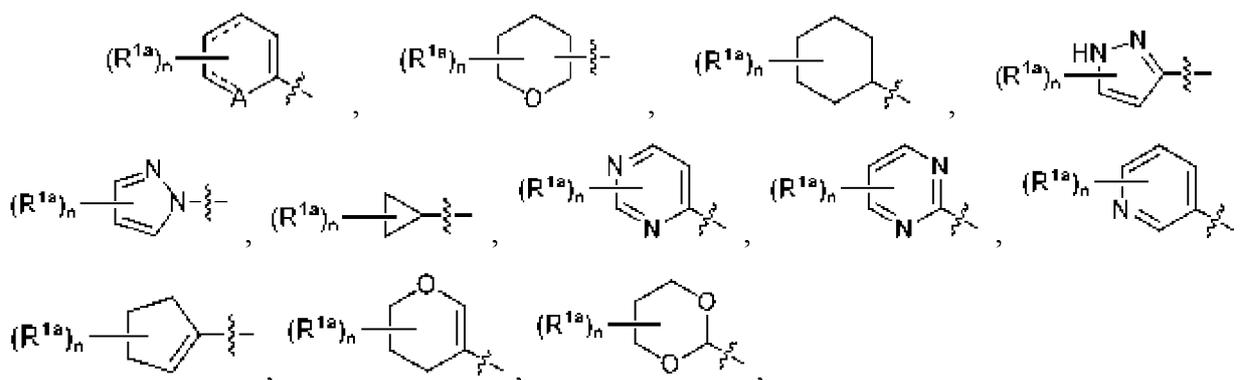


где:

каждый X, Y и Z независимо представляет собой N или  $CR^{1b}$ , при условии, что по меньшей мере один и не более двух из X, Y и Z представляют собой N;

L представляет собой непосредственную связь,  $-NR^4C(=O)-$  или  $-C(=O)NR^4-$ ;

$R^1$  представляет собой метокси,  $-R^5N(R^6)_2$ , алкенил или имеет одну из следующих структур:



где:

каждый  $\equiv$  независимо представляет собой одинарную или двойную связь, так что все валентности удовлетворены;

каждый  $R^{1a}$  независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил,  $-R^5OR^6$ ,  $-R^5N(R^6)_2$ ,  $-R^5OC(=O)R^6$ , необязательно замещенный циклоалкил или  $-R^5C(=O)OR^6$ ;

A представляет собой O, N или C;

каждый  $R^{1b}$  необязательно представляет собой водород, галоген, алкил или галогеналкил;

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил;

или  $R^{2a}$  представляет собой водород или алкил, а  $R^{2b}$  представляет собой необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный циклоалкил;

или оба  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой алкил;

или  $R^{2a}$  представляет собой алкил, а  $R^{2b}$  представляет собой галогеналкокси;

$R^3$  представляет собой алкил, цианоалкил,  $-R^5OR^6$ ,  $-R^5N(R^6)_2$ , необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероциклилалкил;

$R^4$  представляет собой водород или алкил;

каждый  $R^5$  необязательно представляет собой непосредственную связь или необязательно замещенную алкиленовую цепь;

каждый  $R^6$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный арилалкил;

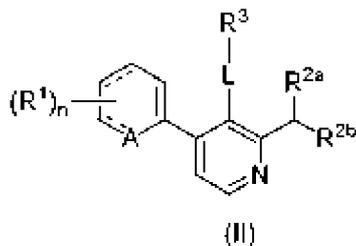
или два  $R^6$ , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл; и

n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5,

в виде их стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или их фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к

соединениям формулы (II):



где:

каждый  $\equiv$  независимо представляет собой одинарную или двойную связь;

A представляет собой O, N или C;

L представляет собой непосредственную связь,  $-NR^4C(=O)-$  или  $-C(=O)NR^4-$ ;

каждый  $R^1$  независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил,  $-R^5OR^6$ ,  $-R^5N(R^6)_2$ ,  $-R^5OC(=O)R^6$  или  $-R^5C(=O)OR^6$ ;

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил;

$R^3$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил;

$R^4$  представляет собой водород или алкил;

каждый  $R^5$  необязательно представляет собой непосредственную связь или необязательно замещенную алкиленовую цепь;

каждый  $R^6$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил или необязательно замещенный циклоалкил;

или два  $R^6$ , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный гетероциклил; и

n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5,

в виде их стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или их фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (I) или (II) в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, как описано выше.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения заболевания или состояния у млекопитающего, модулируемого потенциалозависимым натриевым каналом, при этом способы включают введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II) в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или

их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства, как описано выше.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения эпилепсии и/или эпилептических судорог у млекопитающего, предпочтительно человека, при этом способы включают введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II), как изложено выше, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смесей; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства, или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или (II), как изложено выше, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смесей, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способам получения соединения формулы (I) или (II), как изложено выше, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смесей; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства, или фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или (II), как изложено выше, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смесей, или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства и фармацевтически приемлемого вспомогательного вещества.

В других вариантах осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической терапии в комбинации с одним или более соединениями формулы (I) или (II) или одной или более других приемлемых видов терапии или в виде любой их комбинации для усиления действия существующей или будущей лекарственной терапии или для уменьшения неблагоприятных явлений, связанных с принятой терапией. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, объединяющей соединение формулы (I) или (II) с установленными или будущими видами терапии для показаний, перечисленных в данном документе.

#### *ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ*

##### *ОПРЕДЕЛЕНИЯ*

Перед определенными химическими группами, названными в данном документе, может стоять сокращенное обозначение, означающее общее количество атомов углерода, которые содержатся в указанной химической группе. Например; C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub>алкил описывает алкильную группу, как определено ниже, имеющую в общей сложности от 7 до 12 атомов углерода, а C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>циклоалкилалкил описывает циклоалкилалкильную группу, как определено ниже, имеющую в общей сложности от 4 до 12 атомов углерода. Общее количество атомов углерода в сокращенном обозначении не включает атомы углерода, которые могут существовать в заместителях описываемой группы.

В дополнение к вышесказанному, в контексте описания и прилагаемой формулы изобретения, если не указано иное, следующие термины имеют такие значения:

«Соединение по настоящему изобретению» или «соединения по настоящему изобретению» относятся к соединениям формулы (I) или (II), как описано выше в кратком описании, в виде их стереоизомеров, энантиомеров или таутомеров или их смесей; или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам.

«Амино» относится к радикалу  $-\text{NH}_2$ .

«Циано» относится к радикалу  $-\text{CN}$ .

«Гидрокси» относится к радикалу  $-\text{OH}$ .

«Имино» относится к заместителю  $=\text{NH}$ .

«Нитро» относится к радикалу  $-\text{NO}_2$ .

«Оксо» относится к заместителю  $=\text{O}$ .

«Тиоксо» относится к заместителю  $=\text{S}$ .

«Трифторметил» относится к радикалу  $-\text{CF}_3$ .

«Алкил» относится к радикалу с неразветвленной или разветвленной углеводородной цепью, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, не содержащему ненасыщенности, имеющему от одного до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от одного до восьми атомов углерода или от одного до шести атомов углерода, и который присоединен к остальной части молекулы одинарной связью, *например*, метилу, этилу, *n*-пропилу, 1-метилэтилу (*изопропилу*), *n*-бутилу, *n*-пентилу, 1,1-диметилэтилу (*трет-бутилу*), 3-метилгексилу, 2-метилгексилу и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, алкильная группа может быть необязательно замещена одной из следующих групп: алкил, алкенил, галоген, галогеналкенил, циано, нитро, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, оксо, триметилсиланил,  $-\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})\text{S}(\text{O})_t\text{R}^{22}$  (где  $t$  равно 1-2),  $-\text{S}(\text{O})_t\text{OR}^{22}$  (где  $t$  равно 1-2),  $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^{22}$  (где  $p$  равно 0-2) и  $-\text{S}(\text{O})_t\text{N}(\text{R}^{20})_2$  (где  $t$  равно 1-2), где каждый  $\text{R}^{20}$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый  $\text{R}^{22}$  представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

«Алкокси» относится к радикалу, имеющему следующую формулу  $-\text{OR}^a$ , где  $\text{R}^a$  представляет собой алкильный радикал, как определено выше.

«Алкенил» относится к радикальной группе с неразветвленной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь, имеющей от двух до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от двух до восьми атомов углерода, и которая присоединена к остальной части молекулы одинарной связью, *например*, этенил, проп-1-енил, бут-1-енил, пент-1-енил, пента-1,4-диенил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, алкенильная группа может быть необязательно замещена одной из следующих групп: алкил, алкенил, галоген, галогеналкенил, циано, нитро, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, оксо, триметилсиланил,  $-\text{OR}^{20}$ ,  $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^{20}$ ,  $-\text{N}(\text{R}^{20})_2$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{20}$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^{20}$ , -

$C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ ,  $-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$  (где  $t$  равно 1-2),  $-S(O)_tOR^{22}$  (где  $t$  равно 1-2),  $-S(O)_pR^{22}$  (где  $p$  равно 0-2) и  $-S(O)_tN(R^{20})_2$  (где  $t$  равно 1-2), где каждый  $R^{20}$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый  $R^{22}$  представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

«Алкинил» относится к радикальной группе с неразветвленной или разветвленной углеводородной цепью, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну тройную связь, имеющей от двух до двенадцати атомов углерода, предпочтительно от одного до восьми атомов углерода, и которая присоединена к остальной части молекулы одинарной связью, *например*, этинил, пропирил, бутинил, пентинил, гексинил и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, алкинильная группа необязательно замещена одной из следующих групп: алкил, алкенил, галоген, галогеналкенил, циано, нитро, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, оксо, триметилсиланил,  $-OR^{20}$ ,  $-OC(O)-R^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ ,  $-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$  (где  $t$  равно 1-2),  $-S(O)_tOR^{22}$  (где  $t$  равно 1-2),  $-S(O)_pR^{22}$  (где  $p$  равно 0-2) или  $-S(O)_tN(R^{20})_2$  (где  $t$  равно 1-2), где каждый  $R^{20}$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый  $R^{22}$  представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

«Алкилен» или «алкиленовая цепь» относится к неразветвленной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, соединяющей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, не содержащей ненасыщенности и имеющей от одного до восьми атомов углерода, *например*, метилен, этилен, пропилен, *n*-бутилен и т. п. Алкиленовая цепь присоединена к остальной части молекулы посредством одинарной связи и к радикальной группе посредством одинарной связи. Точки присоединения алкиленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут проходить через один углерод или любые два углерода в цепи. Если в описании конкретно не указано иное, алкиленовая цепь может быть необязательно замещена одной из следующих групп: алкил, алкенил, галоген, галогеналкенил, циано, нитро, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, оксо, триметилсиланил,  $-OR^{20}$ ,  $-OC(O)-R^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ ,  $-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$  (где  $t$  равно 1-2),  $-S(O)_tOR^{22}$  (где  $t$  равно 1-2),  $-S(O)_pR^{22}$  (где  $p$  равно 0-2) и  $-S(O)_tN(R^{20})_2$  (где  $t$  равно 1-2), где каждый  $R^{20}$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый  $R^{22}$  представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил,

гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

«Алкенилен» или «алкениленовая цепь» относится к неразветвленной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, соединяющей остальную часть молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из углерода и водорода, содержащей по меньшей мере одну двойную связь и имеющую от двух до двенадцати атомов углерода, *например*, этенилен, пропенилен, *n*-бутенилен и т. п. Алкениленовая цепь присоединена к остальной части молекулы через одинарную связь и к радикальной группе через двойную связь или одинарную связь. Точки присоединения алкениленовой цепи к остальной части молекулы и к радикальной группе могут проходить через один углерод или любые два углерода в цепи. Если в описании конкретно не указано иное, алкениленовая цепь может быть необязательно замещена одной из следующих групп: алкил, алкенил, галоген, галогеналкенил, циано, нитро, арил, циклоалкил, гетероциклил, гетероарил, оксо, триметилсиланил,  $-OR^{20}$ ,  $-OC(O)-R^{20}$ ,  $-N(R^{20})_2$ ,  $-C(O)R^{20}$ ,  $-C(O)OR^{20}$ ,  $-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ ,  $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ ,  $-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$  (где *t* равно 1-2),  $-S(O)_tOR^{22}$  (где *t* равно 1-2),  $-S(O)_pR^{22}$  (где *p* равно 0-2) и  $-S(O)_tN(R^{20})_2$  (где *t* равно 1-2), где каждый  $R^{20}$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; и каждый  $R^{22}$  представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

«Арил» относится к радикалу углеводородной кольцевой системы, содержащему водород, от 6 до 18 атомов углерода и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Для целей настоящего изобретения арильный радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные кольцевые системы или кольцевые системы с мостиковыми связями. Арильные радикалы включают без ограничения арильные радикалы, полученные из ацеантрилена, аценафтилена, ацефенантрилена, антрацена, азулена, бензола, хризена, флуорантена, флуорена, *ассим*-индацена, *сим*-индацена, индана, индена, нафталина, феналена, фенантрена, плейадена, пирена и трифенилена. Если в описании конкретно не указано иное, арильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, циано, нитро, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила, гетероарилалкила,  $-R^{21}-OR^{20}$ ,  $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$  (где *t* равно 1-2),  $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ ,  $-R^{21}-S(O)_tOR^{22}$  (где *t* равно 1-2),  $-R^{21}-S(O)_pR^{22}$  (где *p* равно 0-2) и  $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$  (где *t* равно 1-2), где каждый  $R^{20}$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; каждый  $R^{21}$  необязательно представляет собой непосредственную связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь; и каждый  $R^{22}$  представляет собой алкил,

галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

«Аралкил» или «арилалкил» относится к радикалу формулы  $-R_b-R_c$ , где  $R_b$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, и  $R_c$  представляет собой один или более арильных радикалов, как определено выше, например, бензил, дифенилметил и т. п. Алкиленовая цепь, являющаяся частью аралкильного радикала, может быть необязательно замещенной, как описано выше для алкиленовой цепи. Арильная часть аралкильного радикала может быть необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы.

«Аралкенил» относится к радикалу формулы  $-R_d-R_c$ , где  $R_d$  представляет собой алкениленовую цепь, как определено выше, а  $R_c$  представляет собой один или более арильных радикалов, как определено выше. Арильная часть аралкенильного радикала может быть необязательно замещенной, как описано выше для арильной группы. Алкиленовая цепь, являющаяся частью аралкенильного радикала, может быть необязательно замещенной, как определено выше для алкениленовой группы.

«Циклоалкил» относится к стабильному неароматическому моноциклическому или полициклическому углеводородному радикалу, состоящему только из атомов углерода и водорода, который может включать конденсированные кольцевые системы или кольцевые системы с мостиковыми связями, имеющему от трех до пятнадцати атомов углерода, предпочтительно имеющему от трех до десяти атомов углерода, и который является насыщенным или ненасыщенным и присоединен к остальной части молекулы одинарной связью. Моноциклические радикалы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Полициклические радикалы включают, например, адамантил, норборнил, декалинил, 7,7-диметилбицикло[2.2.1]гептан и т. п. Если в описании конкретно не указано иное, циклоалкильная группа может быть необязательно замещенной одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, циано, нитро, оксо, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила, гетероарилалкила,  $-R^{21}-OR^{20}$ ,  $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$  (где  $t$  равно 1-2),  $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ ,  $-R^{21}-S(O)_tOR^{22}$  (где  $t$  равно 1-2),  $-R^{21}-S(O)_pR^{22}$  (где  $p$  равно 0-2) и  $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$  (где  $t$  равно 1-2), где каждый  $R^{20}$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; каждый  $R^{21}$  необязательно представляет собой непосредственную связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь; и каждый  $R^{22}$  представляет собой алкил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

«Циклоалкилалкил» относится к радикалу формулы  $-R_bR_g$ , где  $R_b$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, а  $R_g$  представляет собой циклоалкильный

радикал, как определено выше. Алкиленовая цепь и циклоалкильный радикал могут быть необязательно замещены, как определено выше.

«Конденсированный» относится к любой описанной в данном документе кольцевой системе, которая конденсирована с существующей кольцевой структурой в соединениях по настоящему изобретению. Если конденсированная кольцевая система представляет собой гетероциклил или гетероарил, любой атом углерода в существующей кольцевой структуре, который становится частью конденсированной кольцевой системы, может быть замещен атомом азота.

«Галоген» относится к бром, хлору, фтору или йоду.

«Галогеналкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более галогеновыми радикалами, как определено выше, *например*, трифторметил, дифторметил, трихлорметил, 2,2,2-трифторэтил, 1-фторметил-2-фторэтил, 3-бром-2-фторпропил, 1-бромметил-2-бромэтил и т. п. Алкильная часть галогеналкильного радикала может быть необязательно замещена, как определено выше для алкильной группы.

«Галогеналкокси» относится к радикалу, имеющему следующую формулу  $-OR^a$ , где  $R^a$  представляет собой галогеналкильный радикал, как определено выше.

«Галогеналкенил» относится к алкенильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более галогеновыми радикалами, как определено выше. Алкенильная часть галогеналкильного радикала может быть необязательно замещена, как определено выше для алкенильной группы.

«Цианоалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более цианорадикалами (т. е.  $-CN$ ). Алкильная часть цианоалкильного радикала может быть необязательно замещена, как определено выше для алкильной группы.

«Гидроксиалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более гидроксирадикалами (т. е.  $-OH$ ). Алкильная часть гидроксиалкильного радикала может быть необязательно замещена, как определено выше для алкильной группы.

«Алкоксиалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более алкоксирадикалами. Алкильная часть гидроксиалкильного радикала может быть необязательно замещена, как определено выше для алкильной группы.

«Галогеналкоксиалкил» относится к алкильному радикалу, как определено выше, который замещен одним или более галогеналкоксирадикалами. Алкильная часть гидроксиалкильного радикала может быть необязательно замещена, как определено выше для алкильной группы.

«Гетероциклил» относится к стабильному 3-18-членному неароматическому кольцевому радикалу, который состоит из двух-двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Если в

описании конкретно не указано иное, гетероциклический радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может включать конденсированные кольцевые системы или кольцевые системы с мостиковыми связями; и атомы азота, углерода или серы в гетероциклическом радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован; и гетероциклический радикал может быть частично или полностью насыщенным. Примеры таких гетероциклических радикалов включают без ограничения диоксоланил, диоксинил, 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, триоксанил, тритианил, триазинанил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотiomорфолинил и 1,1-диоксотiomорфолинил. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклическая группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, циано, оксо, тиоксо, нитро, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила, гетероарилалкила,  $-R^{21}-OR^{20}$ ,  $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-C(O)R^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ ,  $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ ,  $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_tR^{22}$  (где  $t$  равно 1-2),  $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ ,  $-R^{21}-S(O)_tOR^{22}$  (где  $t$  равно 1-2),  $-R^{21}-S(O)_pR^{22}$  (где  $p$  равно 0-2) и  $-R^{21}-S(O)_tN(R^{20})_2$  (где  $t$  равно 1-2), где каждый  $R^{20}$  необязательно представляет собой водород, алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; каждый  $R^{21}$  необязательно представляет собой непосредственную связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь; и каждый  $R^{22}$  представляет собой алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

«*O*-гетероциклил» относится к гетероциклическому радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один атом кислорода и не содержащему атом азота. *O*-гетероциклический радикал может быть необязательно замещен, как описано выше для гетероциклических радикалов.

«Гетероциклилалкил» относится к радикалу формулы  $-R_bR_h$ , где  $R_b$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, а  $R_h$  представляет собой гетероциклический радикал, как определено выше, и если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, гетероциклил может быть присоединен к алкильному радикалу при атоме азота. Алкиленовая цепь гетероциклилалкильного радикала может быть необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи. Гетероциклическая часть гетероциклилалкильного радикала может быть необязательно замещена, как определено выше для гетероциклической группы.

«Гетероарил» относится к радикалу 5-14-членной кольцевой системы, содержащему атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы, и по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Для целей настоящего изобретения гетероарильный радикал может быть моноциклической, бициклической, трициклической или тетрациклической кольцевой системой, которая может содержать конденсированные кольцевые системы или кольцевые системы с мостиковыми связями; и атомы азота, углерода или серы в гетероарильном радикале могут быть необязательно окислены; атом азота может быть необязательно кватернизован. Примеры включают без ограничения азепинил, акридинил, бензимидазолил, бензотиазолил, бензиндолил, бензодиоксилил, бензофуранил, бензооксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензо[*b*][1,4]диоксепинил, 1,4-бензодиоксанил, бензонафтофуранил, бензоксазолил, бензодиоксилил, бензодиоксинил, бензопиранил, бензопиранонил, бензофуранил, бензофуранонил, бензотиенил (бензотиофенил), бензотриазолил, бензо[4,6]имидазо[1,2-*a*]пиридинил, бензоксазолинонил, бензимидазолтионил, карбазолил, циннолинил, дибензофуранил, дибензотиофенил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, индазолил, индолил, индазолил, изоиндолил, индолинил, изоиндолинил, изохинолил, индолизинил, изоксазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, 2-оксоазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, 1-фенил-1*H*-пирролил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, фталазинил, птеридинил, птеридинонил, пуринил, пирролил, пиразолил, пиридинил, пиридинонил, пиразинил, пиримидинил, приримидинонил, пиридазинил, пирролил, пиридо[2,3-*d*]пиримидинонил, хиназолинил, хиназолинонил, хиноксалинил, хиноксалинонил, хинолинил, изохинолинил, тетрагидрохинолинил, тиазолил, тиadiaзолил, тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онил, тиено[2,3-*d*]пиримидин-4-онил, триазолил, тетразолил, триазинил и тиофенил (т. е. тиенил). Если в описании конкретно не указано иное, гетероарильная группа может быть необязательно замещена одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из алкила, алкенила, галогена, галогеналкила, галогеналкенила, циано, оксо, тиоксо, нитро, арила, аралкила, циклоалкила, циклоалкилалкила, гетероциклила, гетероциклилалкила, гетероарила, гетероарилалкила, -R<sup>21</sup>-OR<sup>20</sup>, -R<sup>21</sup>-OC(O)-R<sup>20</sup>, -R<sup>21</sup>-N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>21</sup>-C(O)R<sup>20</sup>, -R<sup>21</sup>-C(O)OR<sup>20</sup>, -R<sup>21</sup>-C(O)N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>21</sup>-N(R<sup>20</sup>)C(O)OR<sup>22</sup>, -R<sup>21</sup>-N(R<sup>20</sup>)C(O)R<sup>22</sup>, -R<sup>21</sup>-N(R<sup>20</sup>)S(O)<sub>t</sub>R<sup>22</sup> (где t равно 1-2), -R<sup>21</sup>-N=C(OR<sup>20</sup>)R<sup>20</sup>, -R<sup>21</sup>-S(O)<sub>t</sub>OR<sup>22</sup> (где t равно 1-2), -R<sup>21</sup>-S(O)<sub>p</sub>R<sup>22</sup> (где p равно 0-2) и -R<sup>21</sup>-S(O)<sub>t</sub>N(R<sup>20</sup>)<sub>2</sub> (где t равно 1-2), где каждый R<sup>20</sup> необязательно представляет собой водород, алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил; каждый R<sup>21</sup> необязательно представляет собой непосредственную связь или неразветвленную или разветвленную алкиленовую или алкениленовую цепь; и каждый R<sup>22</sup> представляет собой алкил, алкенил, галогеналкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, арил, аралкил, гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил или гетероарилалкил.

«*N*-гетероарил» относится к гетероарильному радикалу, как определено выше, содержащему по меньшей мере один атом азота. *N*-гетероарильный радикал может быть необязательно замещен, как описано выше для гетероарильных радикалов.

«Гетероарилалкил» относится к радикалу формулы  $-R_bR_i$ , где  $R_b$  представляет собой алкиленовую цепь, как определено выше, а  $R_i$  представляет собой гетероарильный радикал, как определено выше. Гетероарильная часть гетероарилалкильного радикала может быть необязательно замещена, как определено выше для гетероарильной группы. Часть алкиленовой цепи гетероарилалкильного радикала может быть необязательно замещена, как определено выше для алкиленовой цепи.

Подразумевается, что «пролекарство» означает соединение, которое может быть преобразовано в физиологических условиях или путем сольволиза в биологически активное соединение по настоящему изобретению. Таким образом, термин «пролекарство» относится к метаболическому предшественнику соединения по настоящему изобретению, что является фармацевтически приемлемым. Пролекарство может быть неактивным при введении нуждающемуся в этом субъекту, но преобразуется *in vivo* в активное соединение по настоящему изобретению. Пролекарства, как правило, быстро трансформируются *in vivo* с получением исходного соединения по настоящему изобретению, например, путем гидролиза в крови. Пролекарственное соединение часто обладает такими преимуществами, как растворимость, совместимость с тканями или отсроченное высвобождение в организме млекопитающего (см., Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)). Обсуждение пролекарств представлено в Higuchi, T., *et al.*, «Pro-drugs as Novel Delivery Systems», A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, оба из которых включены в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Подразумевается, что термин «пролекарство» также включает любые ковалентно связанные носители, которые высвобождают активное соединение по настоящему изобретению *in vivo* при введении такого пролекарства субъекту млекопитающего. Пролекарства соединения по настоящему изобретению могут быть получены путем модификации функциональных групп, присутствующих в соединении по настоящему изобретению, таким образом, что модификации расщепляются, либо в ходе рутинной манипуляции, либо *in vivo*, до исходного соединения по настоящему изобретению. Пролекарства включают соединения по настоящему изобретению, где гидроксо-, амино- или меркаптогруппа связана с любой группой, которая при введении пролекарства соединения по настоящему изобретению субъекту млекопитающего расщепляется с образованием свободной гидроксо-, свободной амино- или свободной меркаптогруппы, соответственно. Примеры пролекарств включают без ограничения ацетатные, формиатные и бензоатные производные спиртов или амидные производные аминовых функциональных групп в соединениях по настоящему изобретению и т. п.

Подразумевается, что «стабильное соединение» или «стабильная структура» обозначают соединение, которое является достаточно стойким, чтобы перенести выделение

в достаточной степени чистоты из реакционной смеси и включение в эффективного терапевтического средства.

«Млекопитающее» включает людей и как одомашненных животных, таких как лабораторные животные или домашние животные (*например*, кошки, собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, козы, лошади, кролики), так и не одомашненных животных, таких как дикие животные и т. п.

Термин «необязательный» или «необязательно» означает, что описанное после него событие или обстоятельство может произойти или может не произойти, и что описание включает случаи, когда указанное событие или обстоятельство происходит, и случаи, когда оно не происходит. Например, «необязательно замещенный арил» означает, что арильный радикал может быть или не быть замещенным и что описание включает как замещенные арильные радикалы, так и арильные радикалы без замещений («незамещенный»). Если функциональная группа описывается как «необязательно замещенная», и в свою очередь заместители в функциональной группе также являются «необязательно замещенными» и так далее, то для целей настоящего изобретения такие итерации ограничены пятью, предпочтительно такие итерации ограничены двумя.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество» включает без ограничения любое из адьюванта, носителя, вспомогательного вещества, вещества, способствующего скольжению, подсластителя, разбавителя, консерванта, красителя/пигмента, усилителя вкуса, поверхностно-активного вещества, смачивающего средства, диспергирующего средства, суспендирующего средства, стабилизатора, изотонического средства, растворителя или эмульгатора, который был одобрен Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными препаратами США как приемлемый для использования для людей или одомашненных животных.

«Фармацевтически приемлемая соль» включает как соли присоединения кислот, так и соли присоединения оснований.

«Фармацевтически приемлемая соль присоединения кислоты» относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований, которые не являются в биологическом или ином смысле нежелательными, и которые образованы с неорганическими кислотами, такими как без ограничения хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т. п., и органическими кислотами, такими как без ограничения уксусная кислота, 2,2-дихлоруксусная кислота, адипиновая кислота, альгиновая кислота, аскорбиновая кислота, аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, бензойная кислота, 4-ацетамидобензойная кислота, камфорная кислота, камфор-10-сульфоновая кислота, каприновая кислота, капроновая кислота, каприловая кислота, угольная кислота, коричная кислота, лимонная кислота, цикламинная кислота, додецилсерная кислота, этан-1,2-дисульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, 2-гидроксиэтансульфоновая кислота, муравьиная кислота, фумаровая кислота, галактаровая кислота, гентизиновая кислота, глюкогоптоновая кислота, глюконовая кислота,

глюкуроновая кислота, глутаминовая кислота, глутаровая кислота, 2-оксоглутаровая кислота, глицерофосфорная кислота, гликолевая кислота, гиппуровая кислота, изомаляновая кислота, молочная кислота, лактобионовая кислота, лауриновая кислота, малеиновая кислота, яблочная кислота, малоновая кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, муциновая кислота, нафталин-1,5-дисульфоновая кислота, нафталин-2-сульфоновая кислота, 1-гидрокси-2-нафтойная кислота, никотиновая кислота, олеиновая кислота, оротовая кислота, щавелевая кислота, пальмитиновая кислота, палмовая кислота, пропионовая кислота, пироглутаминовая кислота, пировиноградная кислота, салициловая кислота, 4-аминосалициловая кислота, себациновая кислота, стеариновая кислота, янтарная кислота, винная кислота, тиоциановая кислота, *m*-толуолсульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, ундециленовая кислота и т. п.

«Фармацевтически приемлемая соль присоединения основания» относится к таким солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных кислот, которые не являются в биологическом или ином смысле нежелательными. Эти соли получают при добавлении неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганических оснований, включают без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния, железа, цинка, меди, марганца, алюминия и т. п. Предпочтительными неорганическими солями являются соли аммония, натрия, калия, кальция и магния. Соли, полученные из органических оснований, включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, включая природные замещенные амины, циклические амины и основные ионообменные смолы, такие как аммиак, изопропиламин, триметиламин, диэтиламин, триэтиламин, трипропиламин, диэтанолламин, этанолламин, деанол, 2-диметиламиноэтанол, 2-диэтиламиноэтанол, дициклогексиламин, лизин, аргинин, гистидин, кофеин, прокаин, гидрабамин, холин, бетаин, бенетаин, бензатин, этилендиамин, глюкозамин, метилглюкамин, теобромин, триэтанолламин, трометамин, пурины, пиперазин, пиперидин, *N*-этилпиперидин, полиаминовые смолы и т. п. Особенно предпочтительными органическими основаниями являются изопропиламин, диэтиламин, этанолламин, триметиламин, дициклогексиламин, холин и кофеин.

Часто в результате кристаллизации получают сольват соединения по настоящему изобретению. Как используется в данном документе, термин «сольват» относится к агрегату или твердой форме, что содержит одну или более молекул соединения по настоящему изобретению с одной или более молекулами растворителя. Растворителем может быть вода, в случае чего сольват может представлять собой гидрат. В альтернативном варианте растворителем может быть органический растворитель. Таким образом, соединения по настоящему изобретению могут существовать в виде гидрата, включая моногидрат, дигидрат, гемигидрат, сесквигидрат, тригидрат, тетрагидрат и т. п., а также в виде соответствующих сольватированных форм. Соединения по настоящему изобретению могут представлять собой истинные сольваты, тогда как в других случаях соединения по настоящему изобретению могут просто удерживать добавочную воду или

представлять собой смесь воды и какого-либо добавочного растворителя.

«Фармацевтическая композиция» относится к составу соединения по настоящему изобретению и среды, в общем случае приемлемой в данной области техники для введения биологически активного соединения млекопитающим, *например*, людям. Такая среда включает фармацевтически приемлемые носители, разбавители или вспомогательные вещества.

«Судорожные расстройства» относятся к судорогам и расстройствам, связанным с судорогами, таким как парциальные (фокальные) судороги, светочувствительная эпилепсия, самоиндуцированные обмороки, трудноизлечимая эпилепсия, синдром Ангельмана, доброкачественная роландическая эпилепсия, расстройство CDKL5, детская и ювенильная абсансная эпилепсия, синдром Драве, эпилепсия лобной доли, синдром дефицита Glut1, гипоталамическая гамартома, инфантильные спазмы/синдром Веста, ювенильная миоклоническая эпилепсия, синдром Ландау-Клеффнера, синдром Леннокса-Гасто (LGS), эпилепсия с миоклоническими абсансами, синдром Охтаха, синдром Панайотопулоса, эпилепсия PCDH19, прогрессирующая миоклоническая эпилепсия, синдром Расмуссена, синдром кольцевой хромосомы 20, рефлекторные эпилепсии, височная эпилепсия, прогрессирующая миоклоническая эпилепсия Лафоры, нейрокутаные синдромы, комплекс туберозного склероза, ранняя эпилептическая энцефалопатия младенческого возраста, эпилептическая энцефалопатия раннего начала, генерализованная эпилепсия с фебрильными судорогами +, синдром Ретта, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера, аутизм, атаксия, гипотония и пароксизмальная дискинезия. Предпочтительно, термин «судорожное расстройство» относится к парциальным (фокальным) судорогам.

«Терапевтически эффективное количество» относится к диапазону количеств соединения по настоящему изобретению, которое при введении человеку лечит, облегчает или предотвращает судорожное расстройство, предпочтительно эпилепсию, у человека, или проявляет обнаруживаемый терапевтический или профилактический эффект у человека, страдающего судорожным расстройством. Эффект определяется, например, по снижению судорог (частота) или по их тяжести судорог (качество). Точное терапевтически эффективное количество для конкретного человека будет зависеть от его размера и состояния здоровья, характера и степени судорожного расстройства, наличия каких-либо сопутствующих лекарственных препаратов и других переменных, известных специалистам в данной области. Терапевтически эффективное количество для конкретной ситуации определяется путем рутинного эксперимента и остается на усмотрение врача.

«Лечение» относится к терапевтическим применениям для замедления или остановки прогрессирования судорожного расстройства, профилактическим применениям для предотвращения развития судорожного расстройства и/или обратного развития судорожного расстройства. Обратное развитие судорожного расстройства отличается от терапевтического применения, которое замедляет или останавливает судорожное расстройство, тем, что при использовании способа обратного развития не только полностью

останавливается прогрессирующее судорожное расстройство, но и клеточное поведение в определенной степени сдвигается в сторону нормального состояния, которое наблюдалось бы при отсутствии судорожного расстройства.

Термин «лечение» или «проведение лечения», как используется в данном документе, охватывает лечение представляющего интерес заболевания или состояния у млекопитающего, предпочтительно человека, имеющего представляющее интерес заболевание или состояние, и включает:

(a) предотвращение появления заболевания или патологического состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к состоянию, но у которого оно еще не было диагностировано;

(b) ингибирование заболевания или состояния, *т. е.* прекращение его развития;

(c) облегчение (или ослабление) заболевания или состояния, *т. е.* обеспечение регрессии заболевания или состояния; или

(d) облегчение (или ослабление) симптомов в результате заболевания или состояния, *т. е.* облегчение судорожного расстройства без разрешения первопричинного заболевания или состояния.

Как используется в данном документе, термины «заболевание» и «состояние» могут использоваться взаимозаменяемо или могут отличаться в том, что конкретное недомогание или состояние может не иметь известной причины (*т. е.* его этиология еще не была выяснена) и, следовательно, не считается заболеванием, но только нежелательным состоянием или синдромом, более или менее конкретный набор симптомов которого был определен клиницистами.

Соединения по настоящему изобретению могут содержать по меньшей мере один асимметричный атом углерода и, таким образом, могут существовать в виде рацематов, энантиомеров и/или диастереоизомеров. Для настоящего изобретения слова «диастереомер» и «диастереоизомер», а также связанные с ними термины являются эквивалентными и взаимозаменяемыми. Если не указано иное, настоящее изобретение включает все энантиомерные и диастереоизомерные формы соединений формулы (I). В данный документ включены чистые стереоизомеры, смеси энантиомеров и/или диастереоизомеров, а также смеси различных соединений по настоящему изобретению. Таким образом, соединения формулы (I) или (II) могут встречаться в виде рацематов, рацемических или диастереоизомерных смесей, а также в виде отдельных диастереоизомеров или энантиомеров, если не указан конкретный стереоизомер энантиомера или диастереоизомера, при этом все изомерные формы включены в настоящее изобретение. В настоящем изобретении рацемат или рацемическая смесь подразумевает смесь стереоизомеров только в соотношении 50:50. Также рассматриваются другие энантиомерно или диастереомерно обогащенные смеси с различным соотношением стереоизомеров.

«Энантиомеры» относятся к асимметричным молекулам, которые могут существовать в двух различных изомерных формах, имеющих разную конфигурацию в

пространстве. Другие термины, используемые для обозначения или ссылки на энантиомеры, включают «стереоизомеры» (из-за различного расположения или стереохимии вокруг хирального центра; хотя все энантиомеры являются стереоизомерами, не все стереоизомеры являются энантиомерами) или «оптические изомеры» (из-за оптической активности чистых энантиомеров, которая заключается в способности различных чистых энантиомеров вращать плоскополяризованный свет в различных направлениях). Поскольку энантиомеры не имеют плоскости симметрии, они не идентичны своим зеркальным отражениям; молекулы, существующие в двух энантиомерных формах, являются хиральными, что означает, что они могут рассматриваться как существующие в «лево-» и «правовращающих» формах. Наиболее распространенной причиной хиральности в органических молекулах является присутствие тетраэдрического углерода, связанного с четырьмя различными заместителями или группами. Такой углерод называют хиральным центром или стереогенным центром.

Энантиомеры имеют одинаковую эмпирическую химическую формулу и, как правило, химически идентичны в своих реакциях, физических свойствах и в своих спектроскопических свойствах. Однако энантиомеры проявляют различную химическую реакционную способность по отношению к другим асимметричным соединениям и по-разному реагируют на асимметричные физические нарушения. Наиболее распространенным асимметричным нарушением является поляризованный свет.

Энантиомер может вращать плоскополяризованный свет; таким образом, энантиомер является оптически активным. Два разных энантиомера одного и того же соединения будут вращать плоскополяризованный свет в противоположном направлении; таким образом, свет может быть повернут влево или против часовой стрелки для гипотетического наблюдателя (это левовращающий или «l», или минус, или «-») или может быть повернут вправо или по часовой стрелке (это правовращающий или «d», или плюс, или «+»). Знак оптического вращения (+) или (-) не связан с обозначением *R*, *S*. Смесь равных количеств двух хиральных энантиомеров называется рацемической смесью или рацематом, и обозначается либо символом (+/-), либо префиксом «d, l» для обозначения смеси правовращающей и левовращающей форм. Рацематы или рацемические смеси демонстрируют нулевое оптическое вращение, поскольку в них присутствуют равные количества (+) и (-) форм. В целом, присутствие одного энантиомера вращает поляризованный свет только в одном направлении; таким образом, один энантиомер называется оптически чистым.

Обозначения «*R*» и «*S*» используются для обозначения трехмерного расположения атомов (или конфигурации) стереогенного центра. Обозначения могут быть представлены в виде префикса или суффикса; они могут быть отделены от названия энантиомера дефисом; они могут быть или не быть разделены дефисом; и они могут быть или не быть заключены в круглые скобки. Способ определения обозначения заключается в обращении к расположению приоритетных групп в стереогенном центре, если группа с наименьшим приоритетом ориентирована в сторону от гипотетического наблюдателя: Если

расположение оставшихся трех групп от более высокого к более низкому приоритету происходит по часовой стрелке, то стереогенный центр имеет конфигурацию «*R*»; если расположение против часовой стрелки, то стереогенный центр имеет конфигурацию «*S*».

«Разрешение» или «расщепление» при использовании в отношении рацемического соединения или смеси относится к разделению рацемата на его две энантиомерные формы (*m. e.* (+) и (-); (*R*) и (*S*) формы).

«Энантиомерный избыток» или «э. и.» относится к продукту, в котором один энантиомер присутствует в большем количестве, чем другой, и определяется как абсолютная разница в мольной доле каждого энантиомера. Энантиомерный избыток обычно выражается как процентное содержание энантиомера, присутствующего в смеси, по отношению к другому энантиомеру. Для целей настоящего изобретения (*S*)-энантиомер соединения, полученного способами, раскрытыми в данном документе, считается «по сути свободным» от соответствующего (*R*)-энантиомера, если (*S*)-энантиомер присутствует в энантиомерном избытке более 80%, предпочтительно более 90%, более предпочтительно более 95% и наиболее предпочтительно более 99%.

Определенные соединения обозначены «P1», «P2» и т. п. или «D1», «D2» и т. п. Такое обозначение указывает на то, что соединение является пиком первого элюирования (*m. e.* P1) при использовании метода хирального разделения, и не обязательно указывает на конкретную стереохимию.

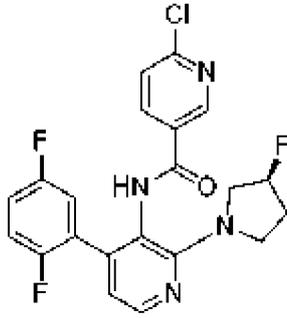
«Таутомер» относится к протонному сдвигу от одного атома молекулы к другому атому той же молекулы. Настоящее изобретение включает таутомеры любого соединения формулы (I) или (II), как описано в данном документе.

«Изотополог» относится к совокупности молекул, имеющих идентичную химическую структуру, за исключением того, что между атомами, составляющими молекулы, могут существовать изотопные различия. Таким образом, специалистам в данной области техники будет понятно, что соединение, представленное конкретной химической структурой, содержащей указанные атомы дейтерия, также будет содержать меньшие количества изотопологов, имеющих атомы водорода в одной или более обозначенных позициях дейтерия в этой структуре. Относительное количество таких изотопологов в соединении будет зависеть от ряда факторов, включая изотопную чистоту дейтерированных реагентов, используемых для получения соединения, и эффективность включения дейтерия на различных стадиях синтеза, используемых для получения соединения. Относительное количество таких изотопологов *в целом* будет меньше 49,9% соединения. В других вариантах осуществления относительное количество таких изотопологов *в целом* будет менее 47,5%, менее 40%, менее 32,5%, менее 25%, менее 17,5%, менее 10%, менее 5%, менее 3%, менее 1% или менее 0,5% соединения.

Применение круглых скобок и квадратных скобок в группах заместителей может быть использовано в данном документе для экономии места. Соответственно, применение круглых скобок в группе заместителей указывает на то, что группа, заключенная в круглые скобки, присоединена непосредственно к атому, предшествующему круглым скобкам.

Применение квадратных скобок в группе заместителей указывает на то, что группа, заключенная в квадратные скобки, также присоединена непосредственно к атому, предшествующему квадратной скобке.

Например, соединение формулы (I) или (II), где соединение, имеющее следующую структуру:

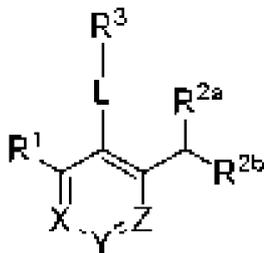


названо в данном документе (*S*)-6-хлор-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-фторпирролидин-1-ил)пиридин-3-ил)никотинамид.

### СОЕДИНЕНИЯ

Один из вариантов осуществления настоящего раскрытия представляет собой соединения формулы (I) или (II), как указано выше в кратком описании, в виде их отдельных стереоизомеров, энантимеров или таутомеров, или их смесей; или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I):



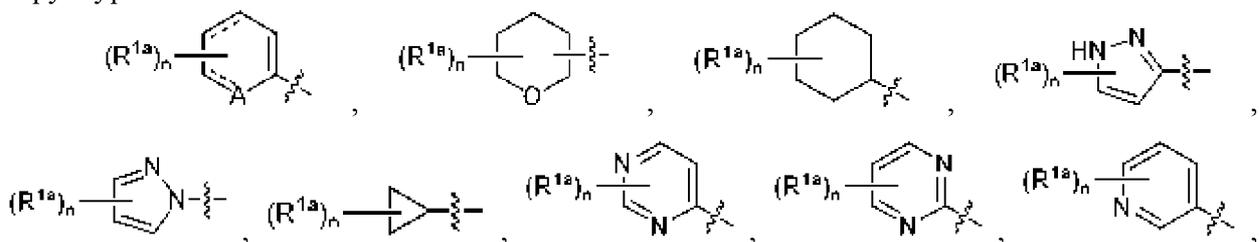
(I)

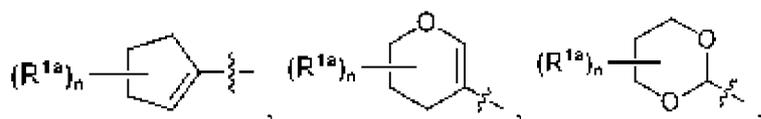
где:

каждый X, Y и Z независимо представляет собой N или CR<sup>1b</sup>, при условии, что по меньшей мере один и не более двух из X, Y и Z представляют собой N;

L представляет собой непосредственную связь, -NR<sup>4</sup>C(=O)- или -C(=O)NR<sup>4</sup>-;

R<sup>1</sup> представляет собой метокси, -R<sup>5</sup>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, алкил или имеет одну из следующих структур:





где:

каждый  $\equiv$  независимо представляет собой одинарную или двойную связь, так что все валентности удовлетворены;

каждый  $R^{1a}$  независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил,  $-R^5OR^6$ ,  $-R^5N(R^6)_2$ ,  $-R^5OC(=O)R^6$ , необязательно замещенный циклоалкил или  $-R^5C(=O)OR^6$ ;

A представляет собой O, N или C;

каждый  $R^{1b}$  необязательно представляет собой водород, галоген, алкил или галогеналкил;

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил;

или  $R^{2a}$  представляет собой водород или алкил, а  $R^{2b}$  представляет собой необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный циклоалкил;

или оба  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой алкил;

или  $R^{2a}$  представляет собой алкил, а  $R^{2b}$  представляет собой галогеналкокси;

$R^3$  представляет собой алкил, цианоалкил,  $-R^5OR^6$ ,  $-R^5N(R^6)_2$ , необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероциклилалкил;

$R^4$  представляет собой водород или алкил;

каждый  $R^5$  необязательно представляет собой непосредственную связь или необязательно замещенную алкиленовую цепь;

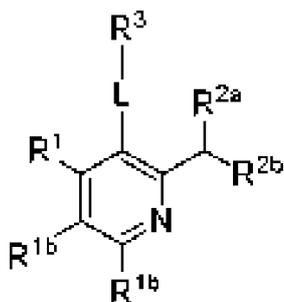
каждый  $R^6$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный арилалкил;

или два  $R^6$ , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл; и

n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5,

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату, изотопологу или пролекарству.

В некоторых вариантах осуществления соединение имеет следующую формулу (Ia):

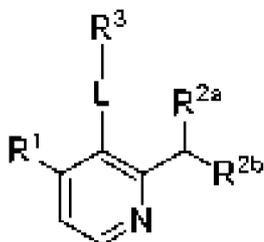


(Ia)

и R<sup>1</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, L и R<sup>3</sup> таковы, как определено в кратком описании, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

В определенных вариантах осуществления соединение имеет следующую формулу

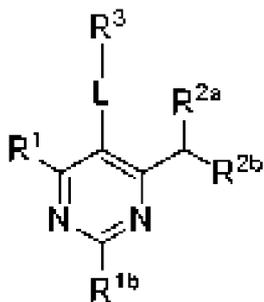
(Ia1):



(Ia1)

и R<sup>1</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, L и R<sup>3</sup> таковы, как определено в кратком описании, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

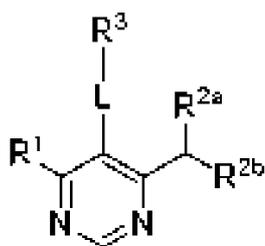
В некоторых вариантах осуществления соединение имеет следующую формулу (Ib):



(Ib)

и R<sup>1</sup>, R<sup>1b</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>2b</sup>, L и R<sup>3</sup> таковы, как определено в кратком описании, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

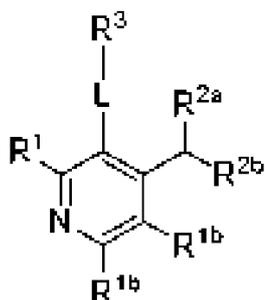
В определенных вариантах осуществления соединение имеет следующую формулу (Ib1):



(Ib1)

и  $R^1$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $L$  и  $R^3$  таковы, как определено в кратком описании, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

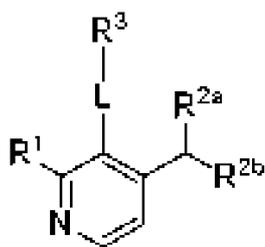
В некоторых вариантах осуществления соединение имеет следующую формулу (Ic):



(Ic)

и  $R^1$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $L$  и  $R^3$  таковы, как определено в кратком описании, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

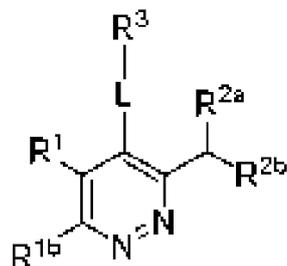
В определенных вариантах осуществления соединение имеет следующую формулу (Ic1):



(Ic1)

и  $R^1$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $L$  и  $R^3$  таковы, как определено в кратком описании, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

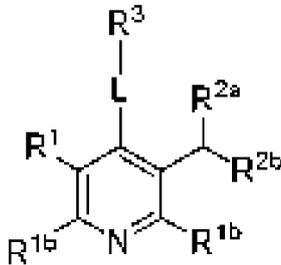
В некоторых вариантах осуществления соединение имеет следующую формулу (Id):



(Id)

и  $R^1$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ , L и  $R^3$  таковы, как определено в кратком описании, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

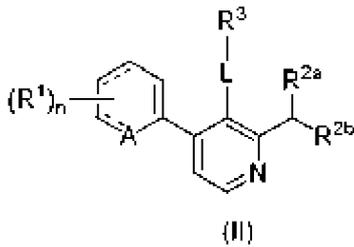
В определенных вариантах осуществления соединение имеет следующую формулу (Ie):



(Ie)

и  $R^1$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ , L и  $R^3$  таковы, как определено в кратком описании, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (II):



где:

каждый  $---$  независимо представляет собой одинарную или двойную связь;

A представляет собой O, N или C;

L представляет собой непосредственную связь,  $-NR^4C(=O)-$  или  $-C(=O)NR^4-$ ;

каждый  $R^1$  независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил,  $-R^5OR^6$ ,  $-R^5N(R^6)_2$ ,  $-R^5OC(=O)R^6$  или  $-R^5C(=O)OR^6$ ;

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил;

$R^3$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил;

$R^4$  представляет собой водород или алкил;

каждый  $R^5$  необязательно представляет собой непосредственную связь или необязательно замещенную алкиленовую цепь;

каждый  $R^6$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил или

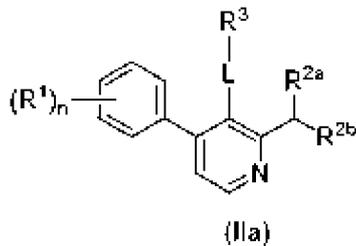
необязательно замещенный циклоалкил;

или два  $R^6$ , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл; и

$n$  равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5,

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству.

Другой вариант осуществления относится к соединению формулы (IIa):



где:

$L$  представляет собой  $-NR^4C(=O)-$  или  $-C(=O)NR^4-$ ;

каждый  $R^1$  независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил,  $-R^5OR^6$ ,  $-R^5N(R^6)_2$ ,  $-R^5OC(=O)R^6$  или  $-R^5C(=O)OR^6$ ;

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил;

$R^3$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил;

$R^4$  представляет собой водород или алкил;

каждый  $R^5$  необязательно представляет собой непосредственную связь или необязательно замещенную алкиленовую цепь;

каждый  $R^6$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил или необязательно замещенный циклоалкил;

или два  $R^6$ , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл; и

$n$  равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5,

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвату или пролекарству.

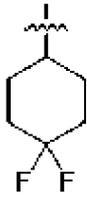
В некоторых вариантах осуществления один случай  $==$  представляет собой одинарную связь. В определенных других вариантах осуществления один случай  $==$  представляет собой двойную связь. В некоторых других вариантах осуществления один случай  $==$  представляет собой одинарную связь, а другой случай  $==$  представляет собой двойную связь. В некоторых других конкретных вариантах осуществления оба случая  $==$  представляют собой одинарные связи. В некоторых конкретных вариантах осуществления



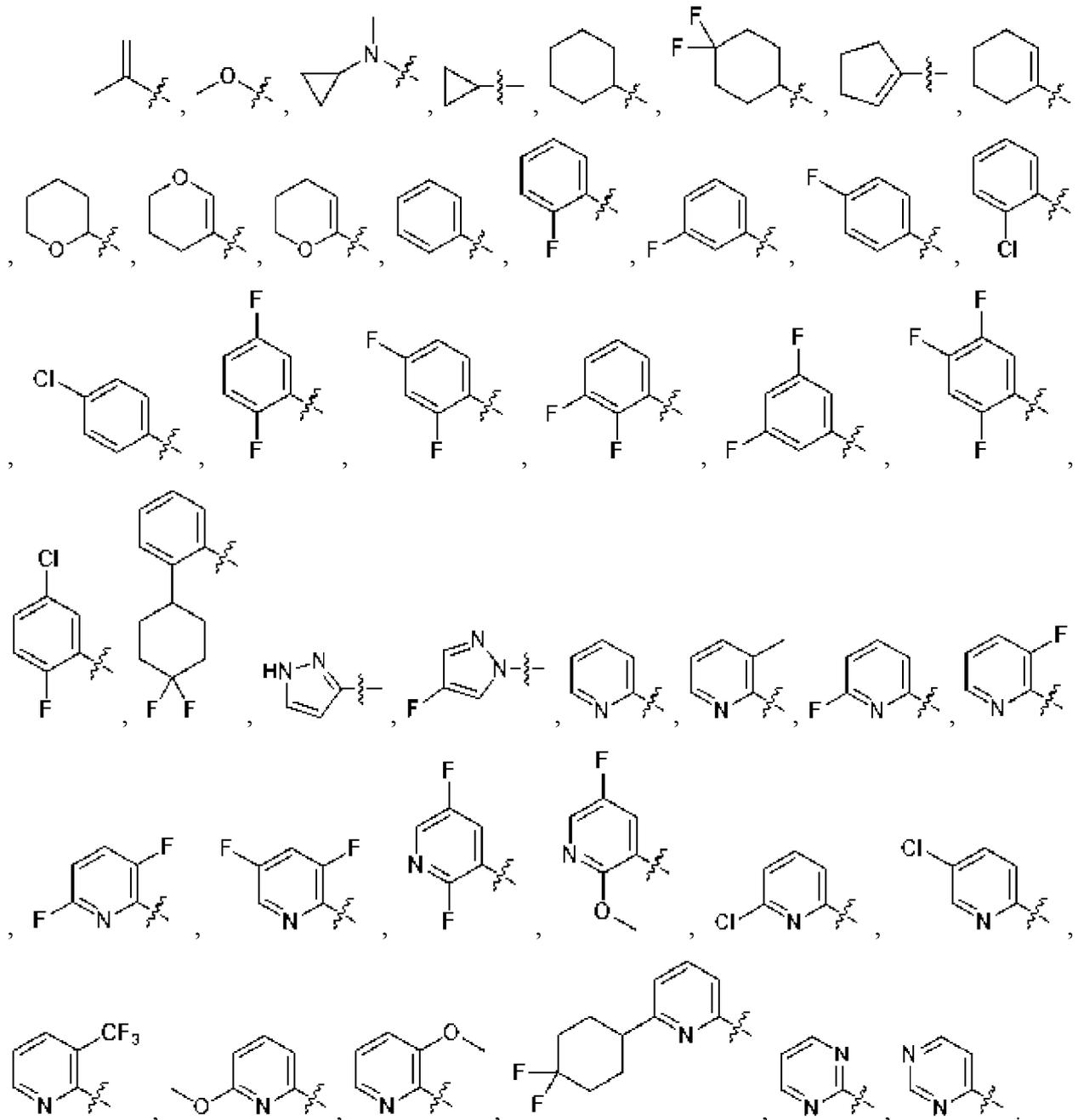
где:

n равно 1, 2, 3, 4 или 5.

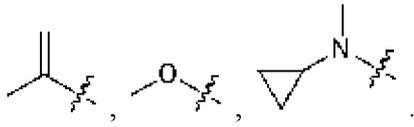
В некоторых вариантах осуществления каждый  $R^{1a}$  независимо представляет собой метил, метокси, трифторметил, фтор, хлор или имеет следующую структуру:



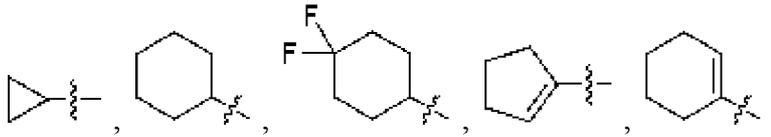
В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  имеет одну из следующих структур:



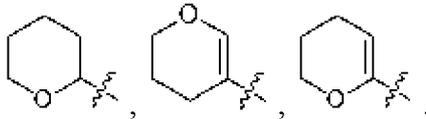
В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  имеет одну из следующих структур:



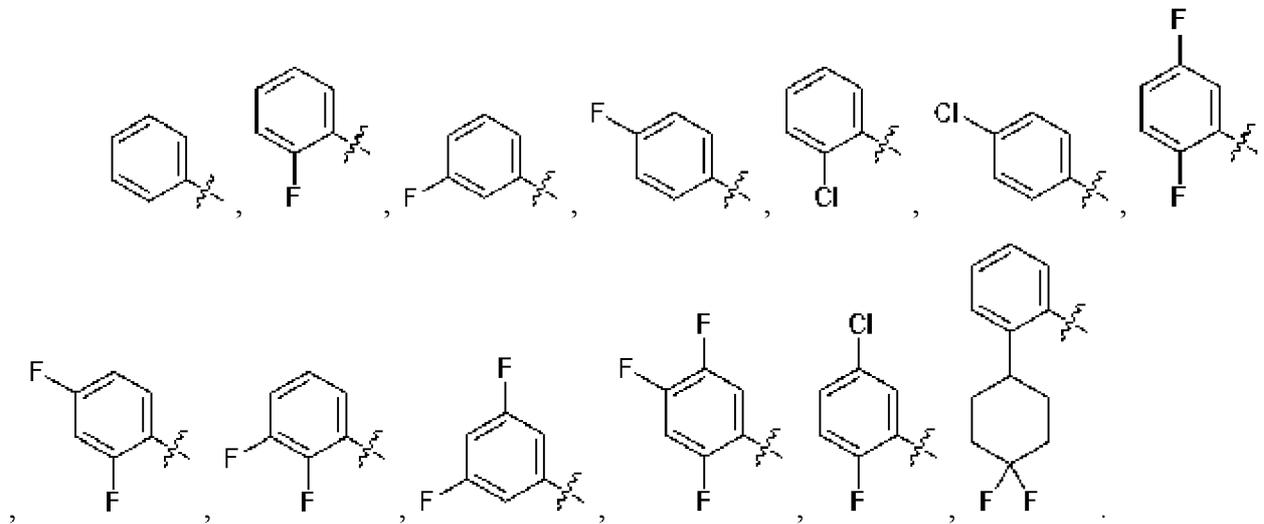
В определенных вариантах осуществления  $R^1$  имеет одну из следующих структур:



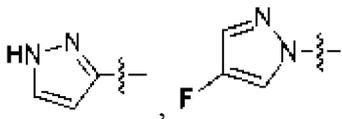
В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  имеет одну из следующих структур:



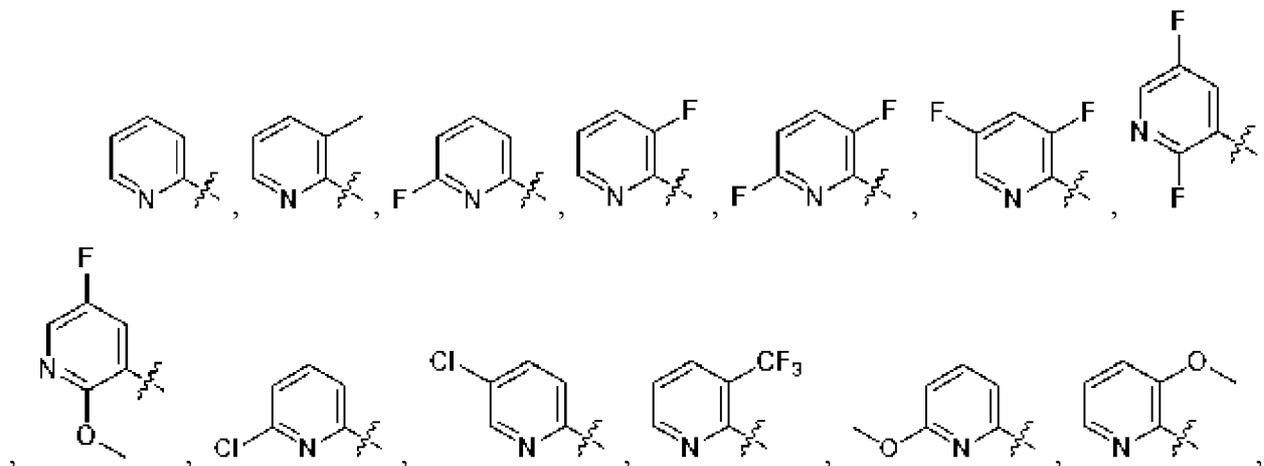
В определенных вариантах осуществления  $R^1$  имеет одну из следующих структур:

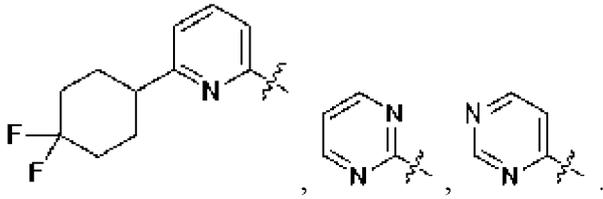


В некоторых вариантах осуществления  $R^1$  имеет одну из следующих структур:

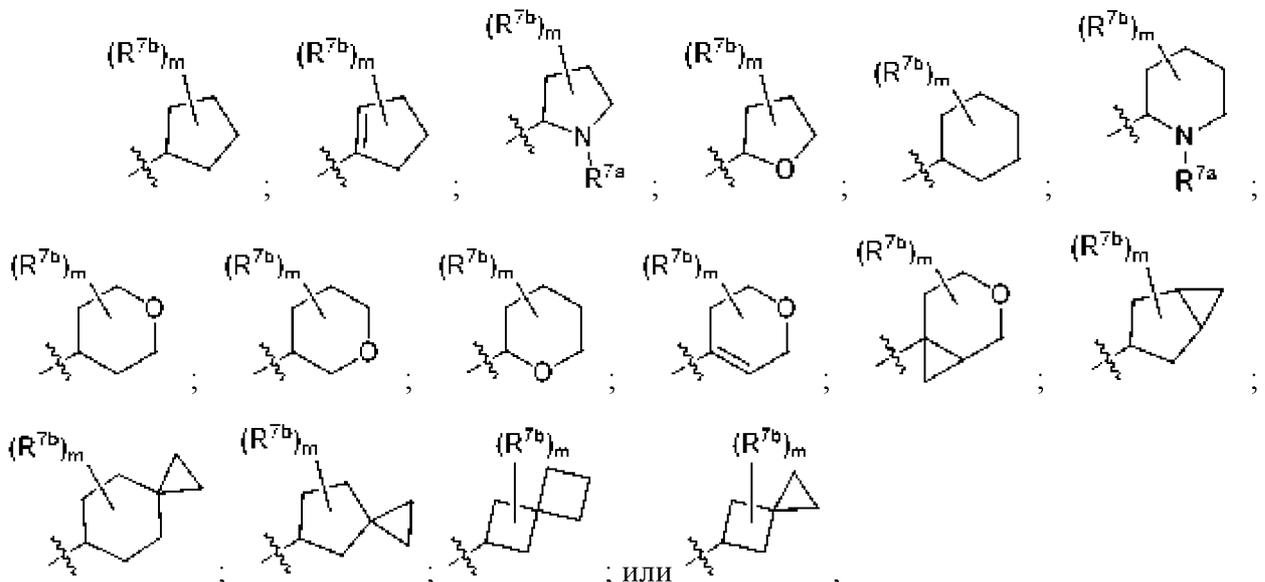


В определенных вариантах осуществления  $R^1$  имеет одну из следующих структур:





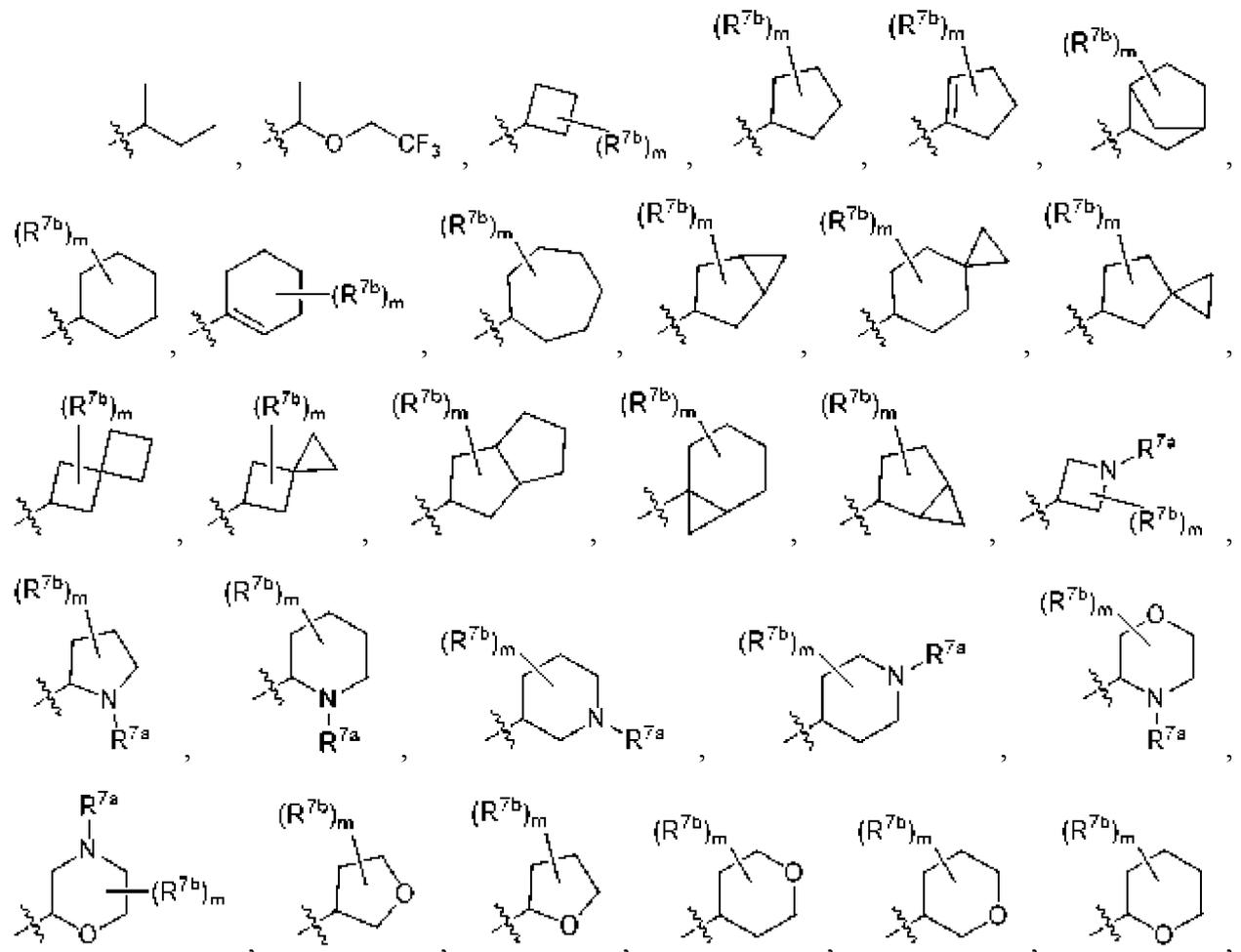
В некоторых вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил. В определенных вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный моноциклический, конденсированный или спироциклический циклоалкил. В более конкретных вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкенил. В некоторых конкретных вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный арил. В определенных вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероциклил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероциклил. В некоторых конкретных вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный моноциклический *N*-гетероциклил. В некоторых конкретных вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный *O*-гетероциклил. В более конкретных вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный моноциклический или конденсированный *O*-гетероциклил. В некоторых более конкретных вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероарил. В некоторых конкретных вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:

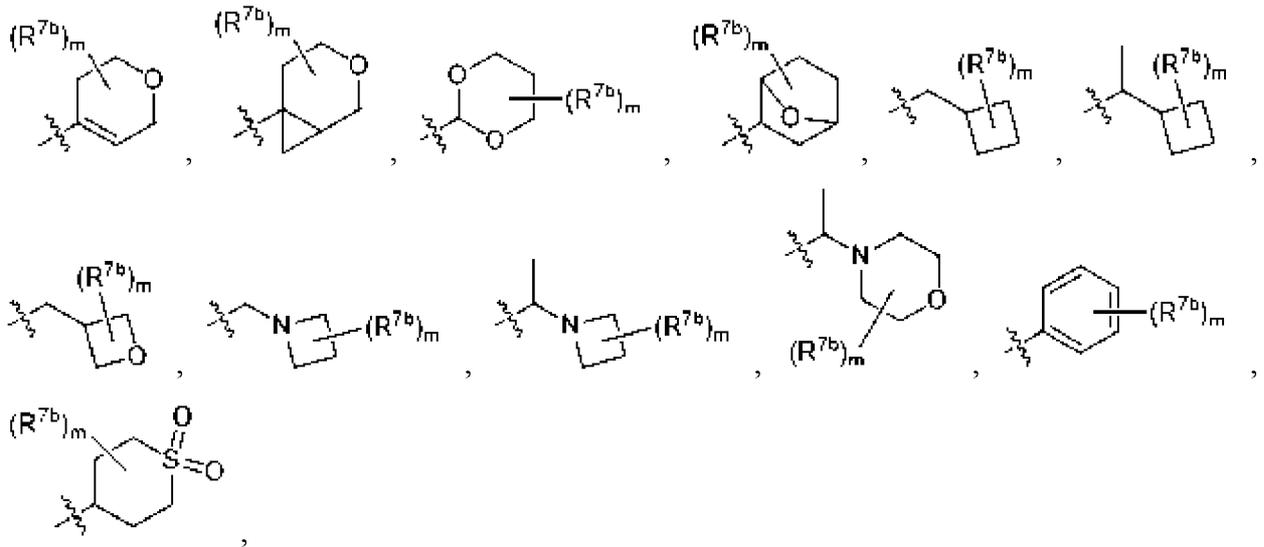


в виде ее стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкил. В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный арил. В некоторых конкретных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный гетероцикл. В определенных конкретных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный *N*-гетероцикл. В некоторых более конкретных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В определенных более конкретных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный *N*-гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил. В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный конденсированный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{2a}$  водород или алкил, а  $R^{2b}$  представляет собой необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный циклоалкил. В определенных вариантах осуществления оба  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой алкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^{2a}$  представляет собой алкил, а  $R^{2b}$  представляет собой галогеналкокси.

В определенных вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:





$R^{7a}$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил,  $-R^{7c}C(=O)R^{7d}$ ,  $-R^{7c}C(=O)OR^{7d}$  или гетероцикл;

каждый  $R^{7b}$  независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, циано,  $-R^{7c}OR^{7d}$  или  $-R^{7c}OC(=O)R^{7d}$ ,

или два  $R^{7b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, соединены с образованием  $-C(=O)-$ ;

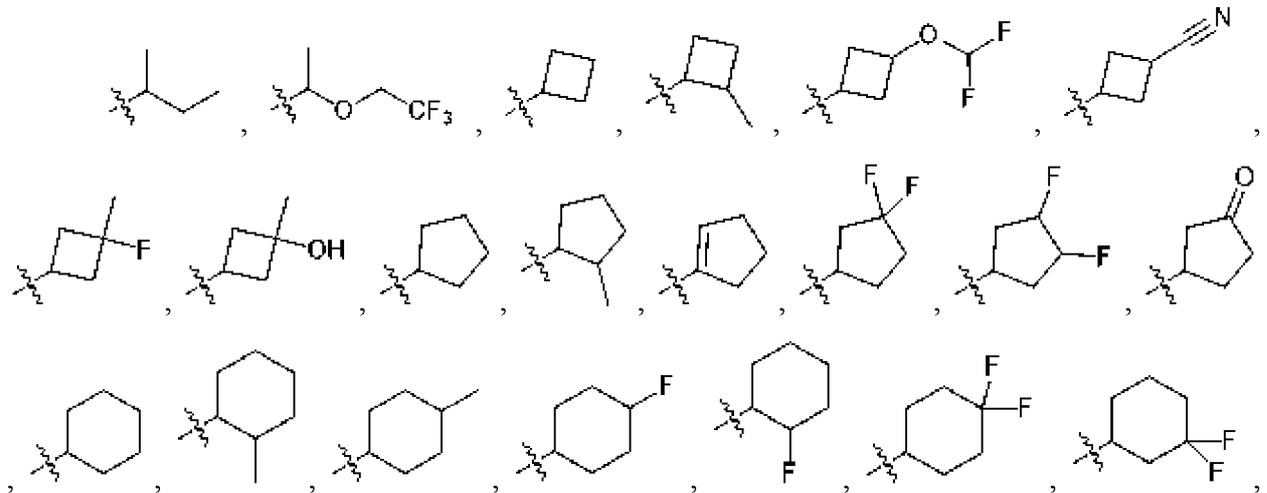
каждый  $R^{7c}$  необязательно представляет собой непосредственную связь или необязательно замещенную алкиленовую цепь;

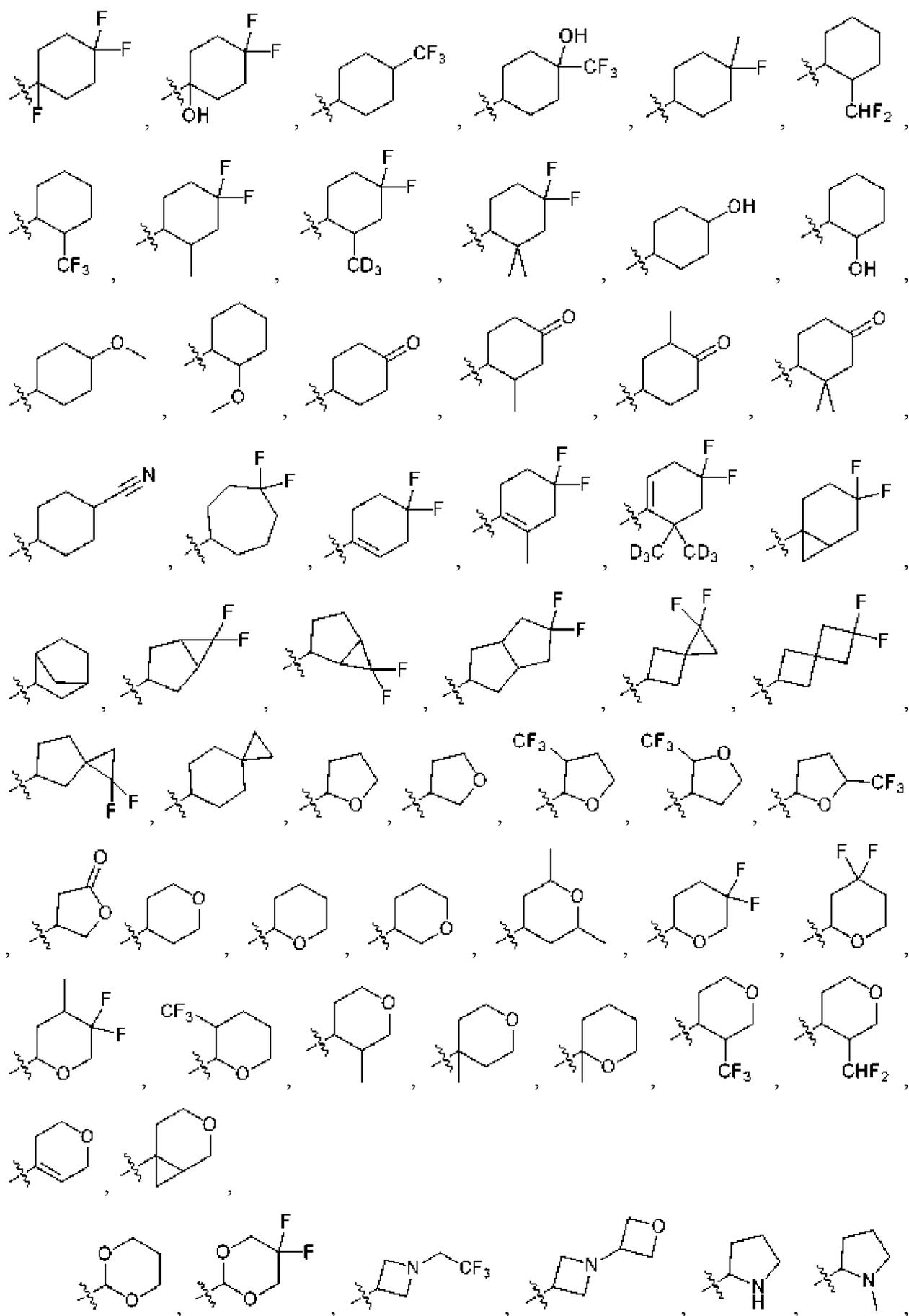
каждый  $R^{7d}$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный арилалкил;

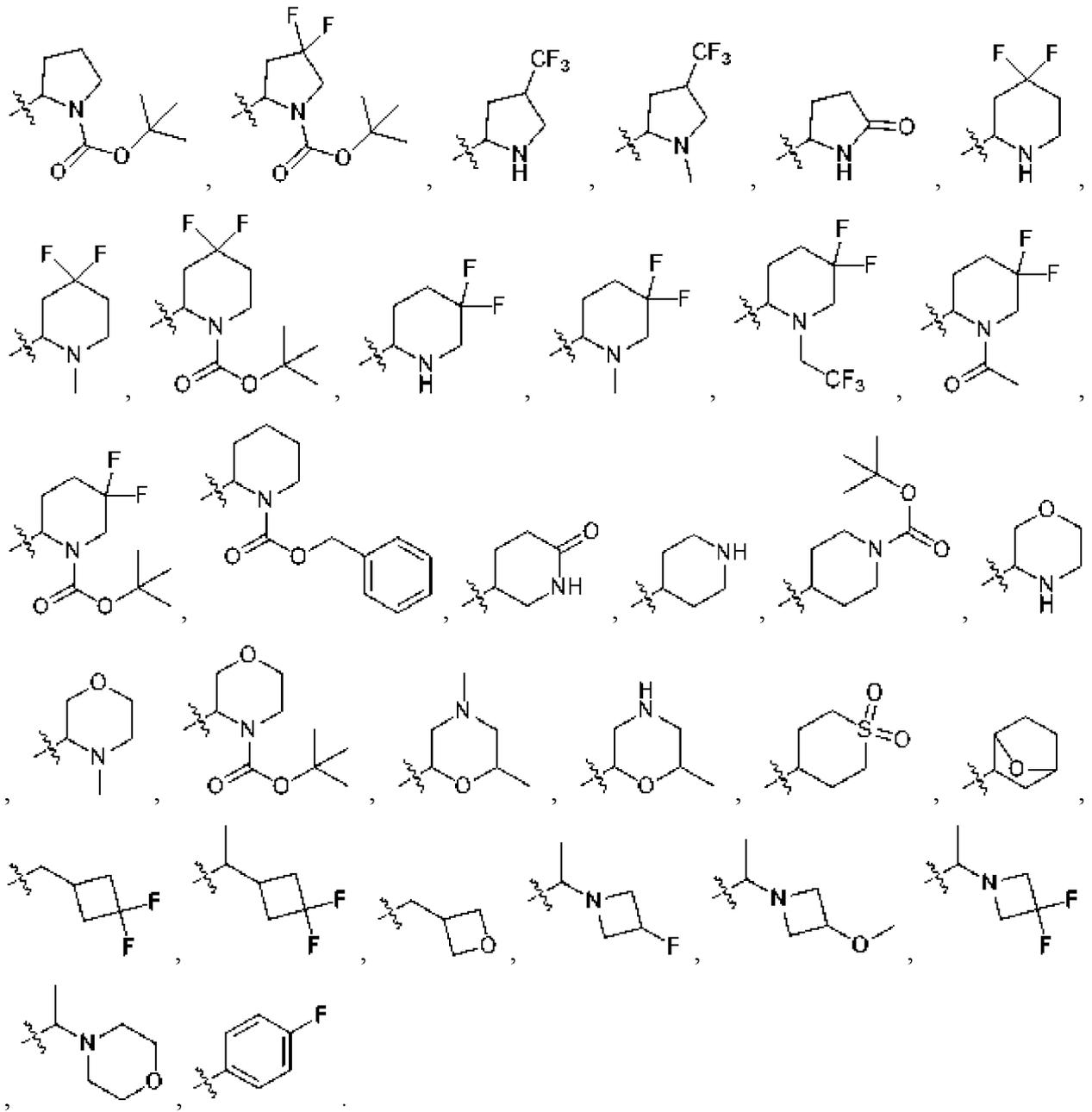
или два  $R^{7d}$ , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл; и

$m$  равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5.

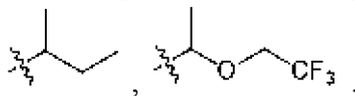
В некоторых вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:



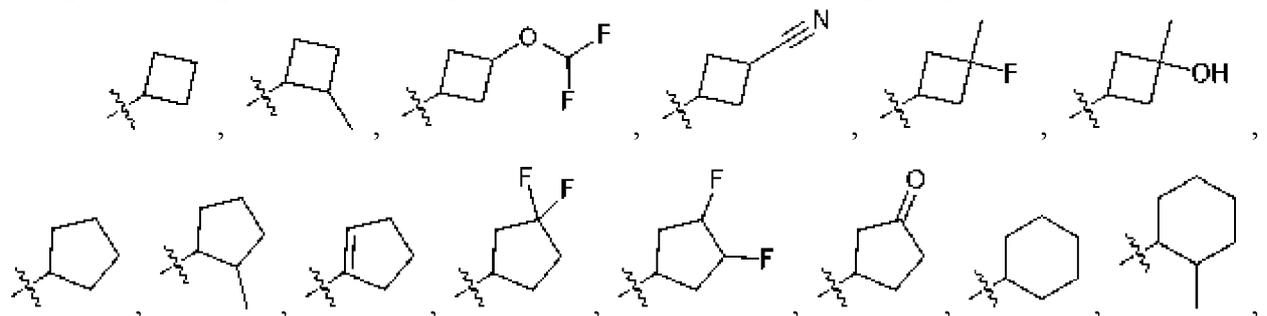


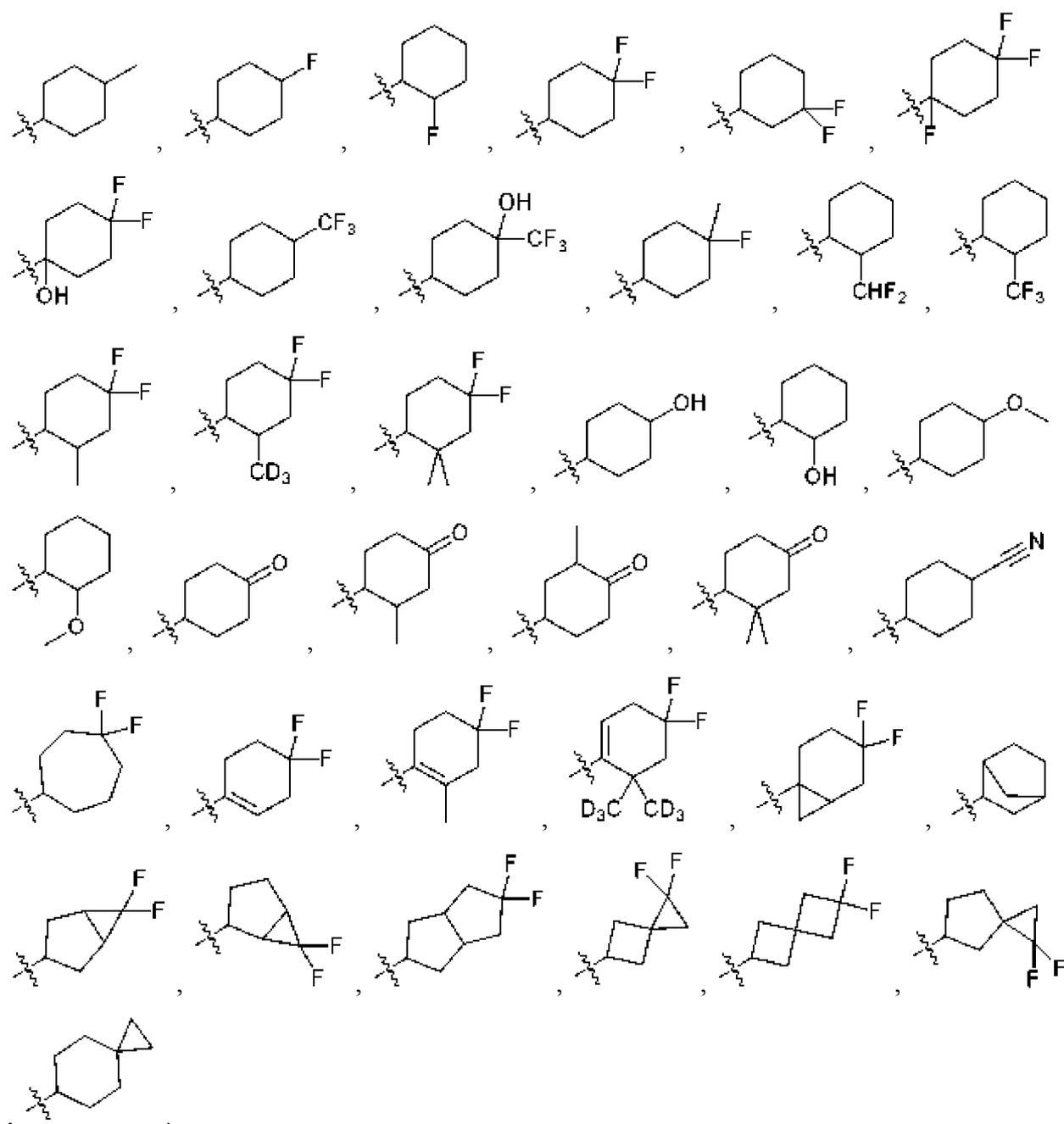


В некоторых вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:

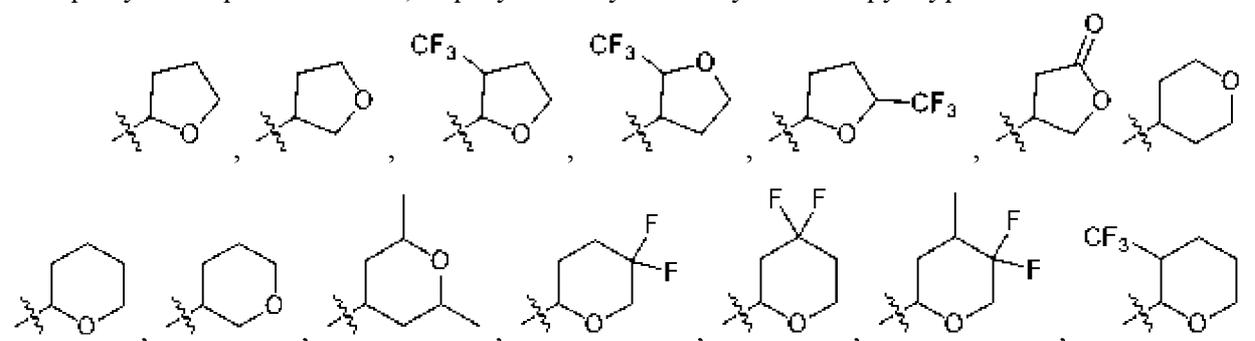


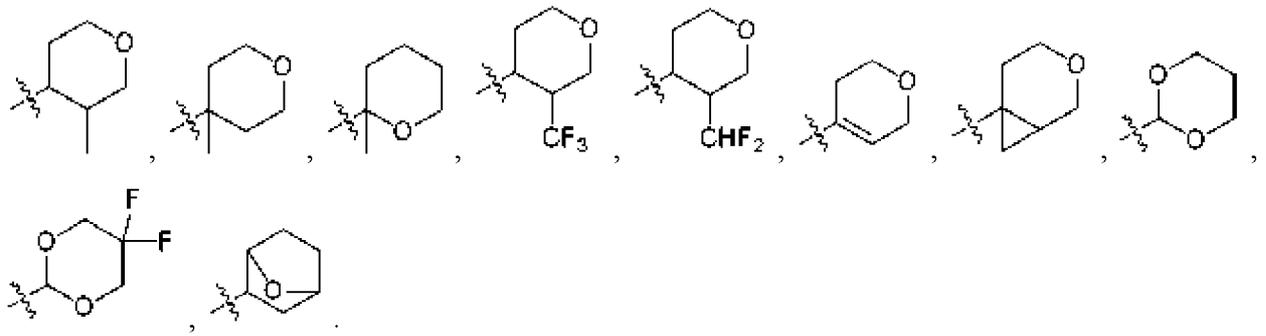
В некоторых вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:



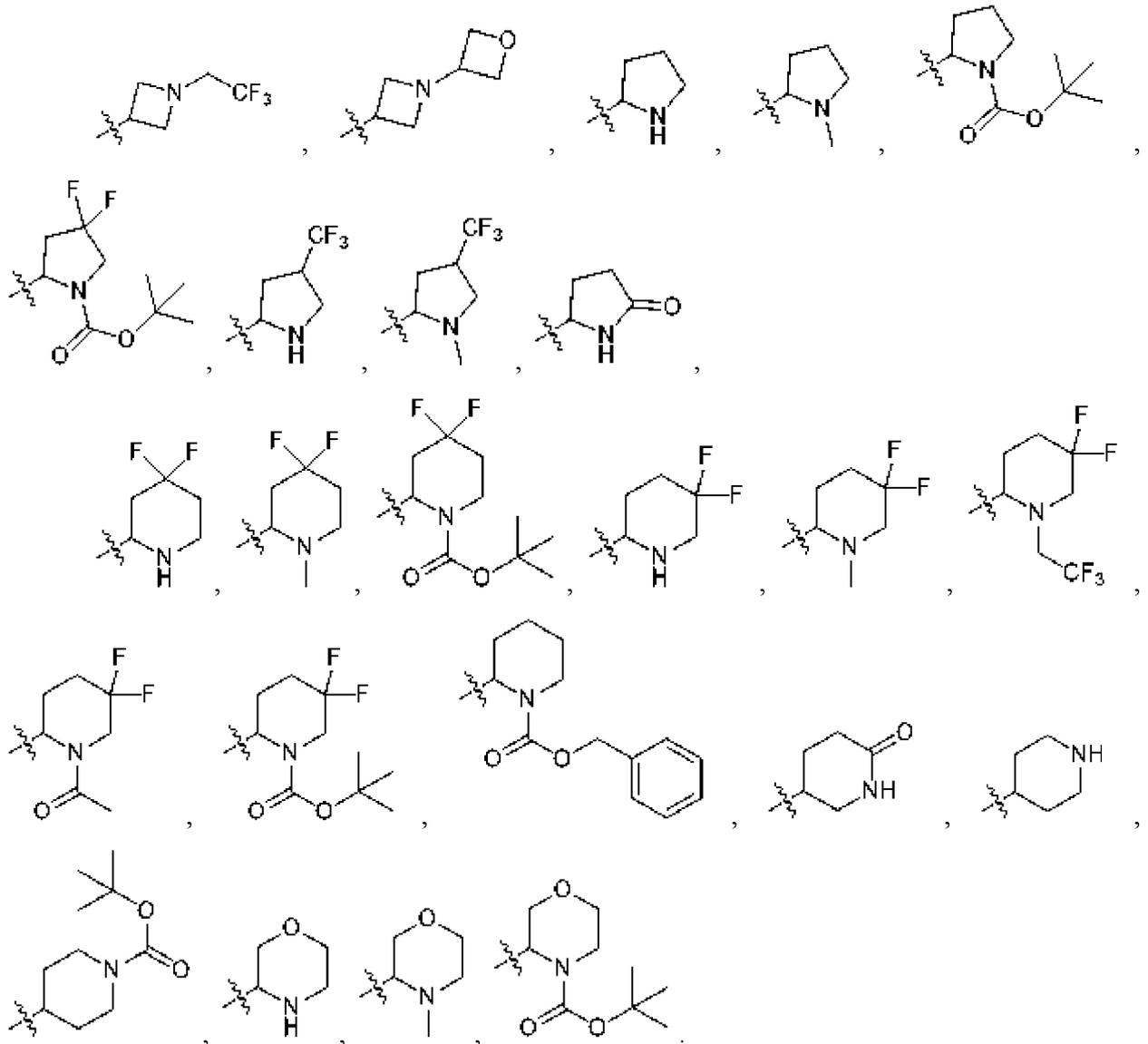


В некоторых вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:

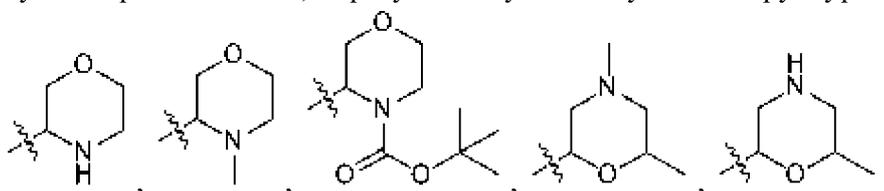




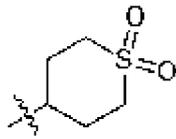
В некоторых вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:



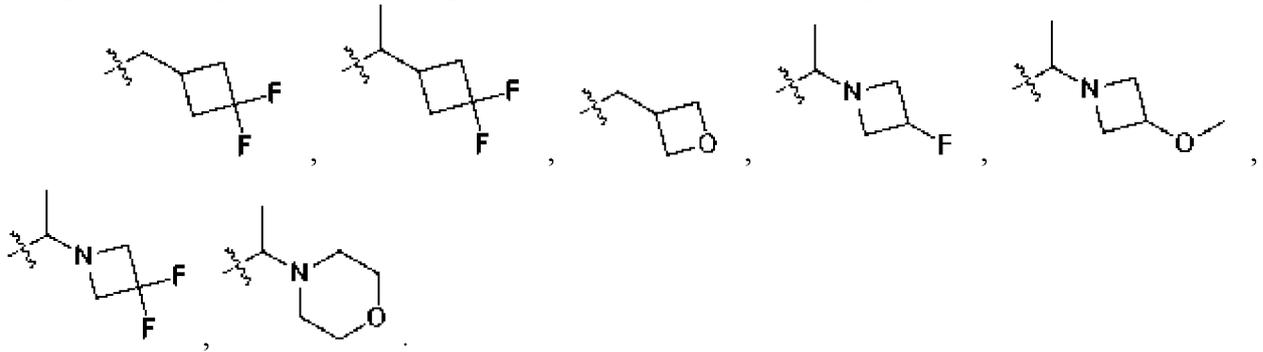
В некоторых вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:



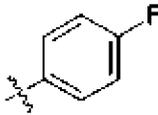
В определенных вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:



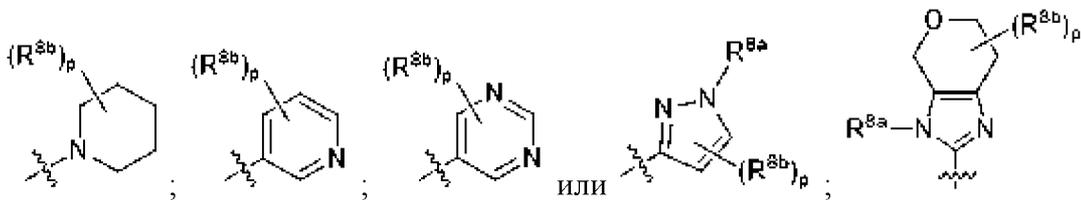
В некоторых вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:



В определенных вариантах осуществления  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:



В некоторых конкретных вариантах осуществления  $R^3$  имеет одну из следующих структур:

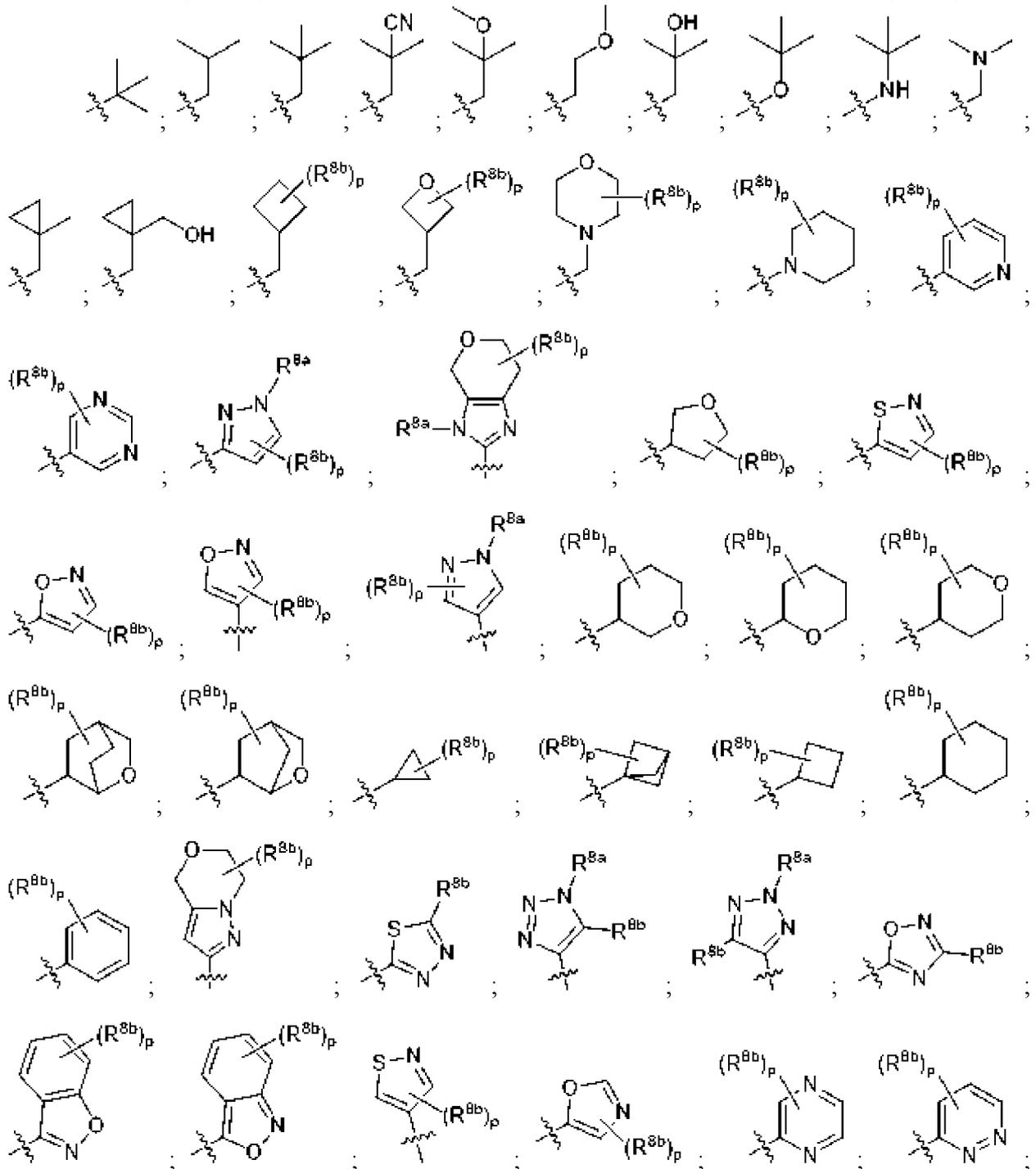


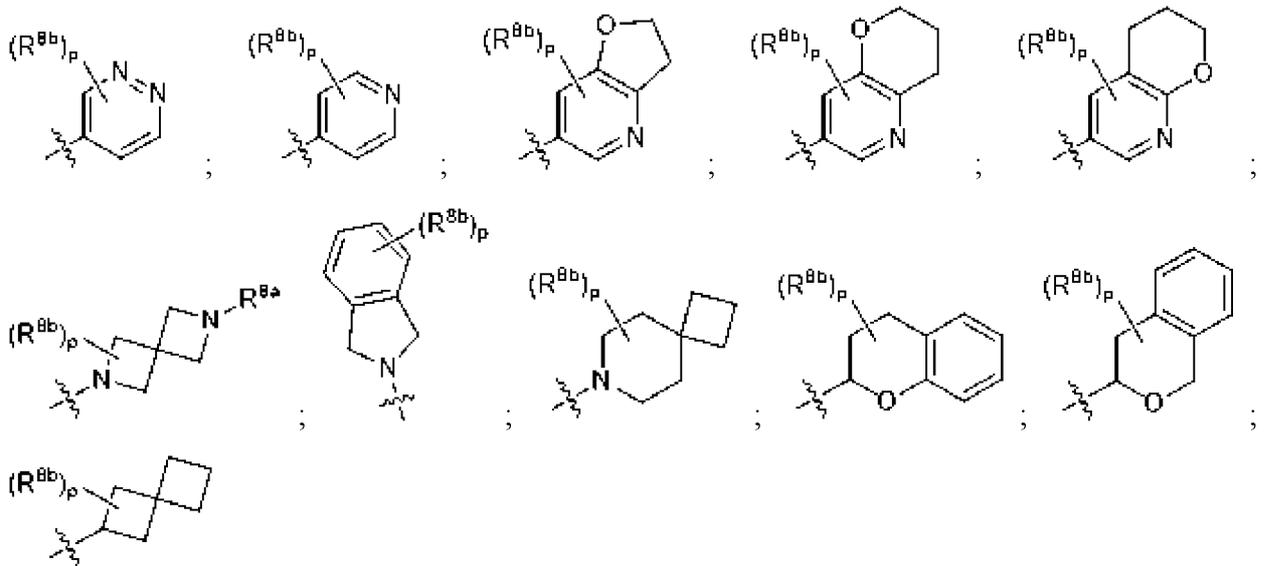
в виде ее стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или ее фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой алкил. В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой цианоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-R^5OR^6$ . В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой  $-R^5N(R^6)_2$ . В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный арил. В определенных других вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный гетероцикл. В более конкретных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный *N*-гетероцикл. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный *N*-гетероарил. В

определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный конденсированный бициклический гетероарил. В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкилалкил. В определенных вариантах осуществления  $R^3$  представляет собой необязательно замещенный гетероциклилалкил.

В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  имеет одну из следующих структур:





где:

$R^{8a}$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил,  $-C(=O)OR^{8d}$ , необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил или необязательно замещенный циклоалкил;

каждый  $R^{8b}$  независимо представляет собой алкил, необязательно замещенный циклоалкил, циано, галоген,  $-R^{8c}OR^{8d}$ ,  $-OR^{8c}N(R^{8d})_2$ ,  $-C(=O)N(R^{8d})_2$ ,  $-R^{8c}N(R^{8d})_2$  или необязательно замещенный гетероциклил,

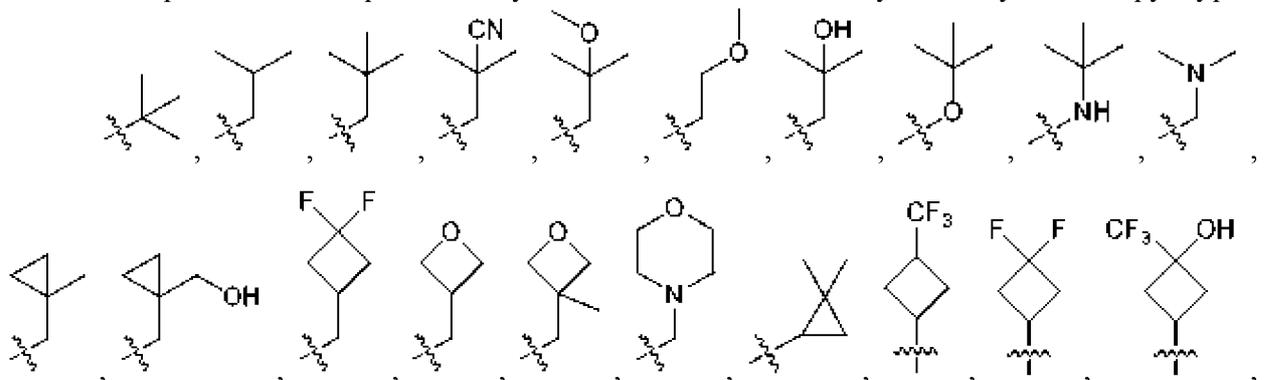
каждый  $R^{8c}$  необязательно представляет собой непосредственную связь или необязательно замещенную алкиленовую цепь;

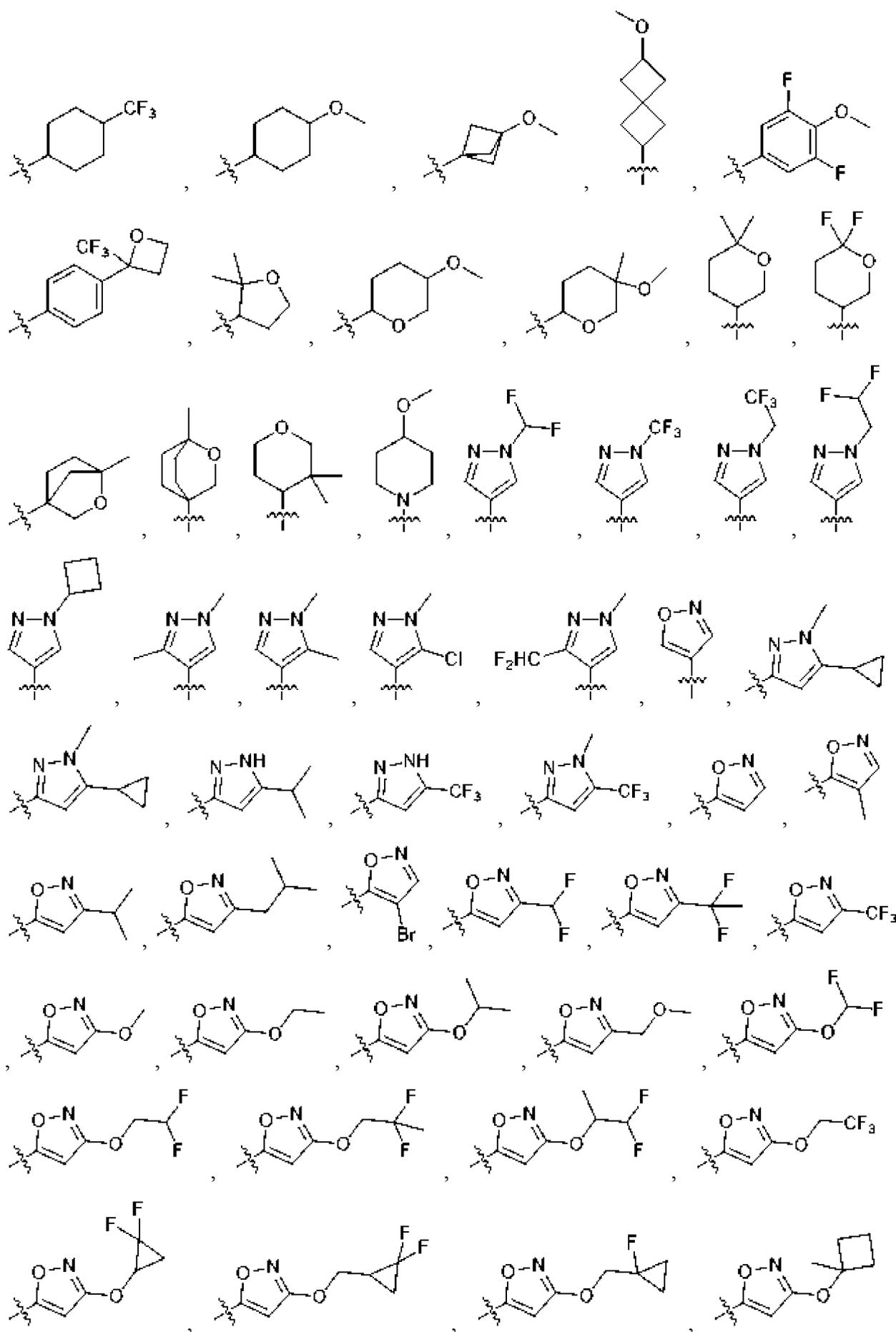
каждый  $R^{8d}$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил, гидроксилалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный циклоалкилалкил;

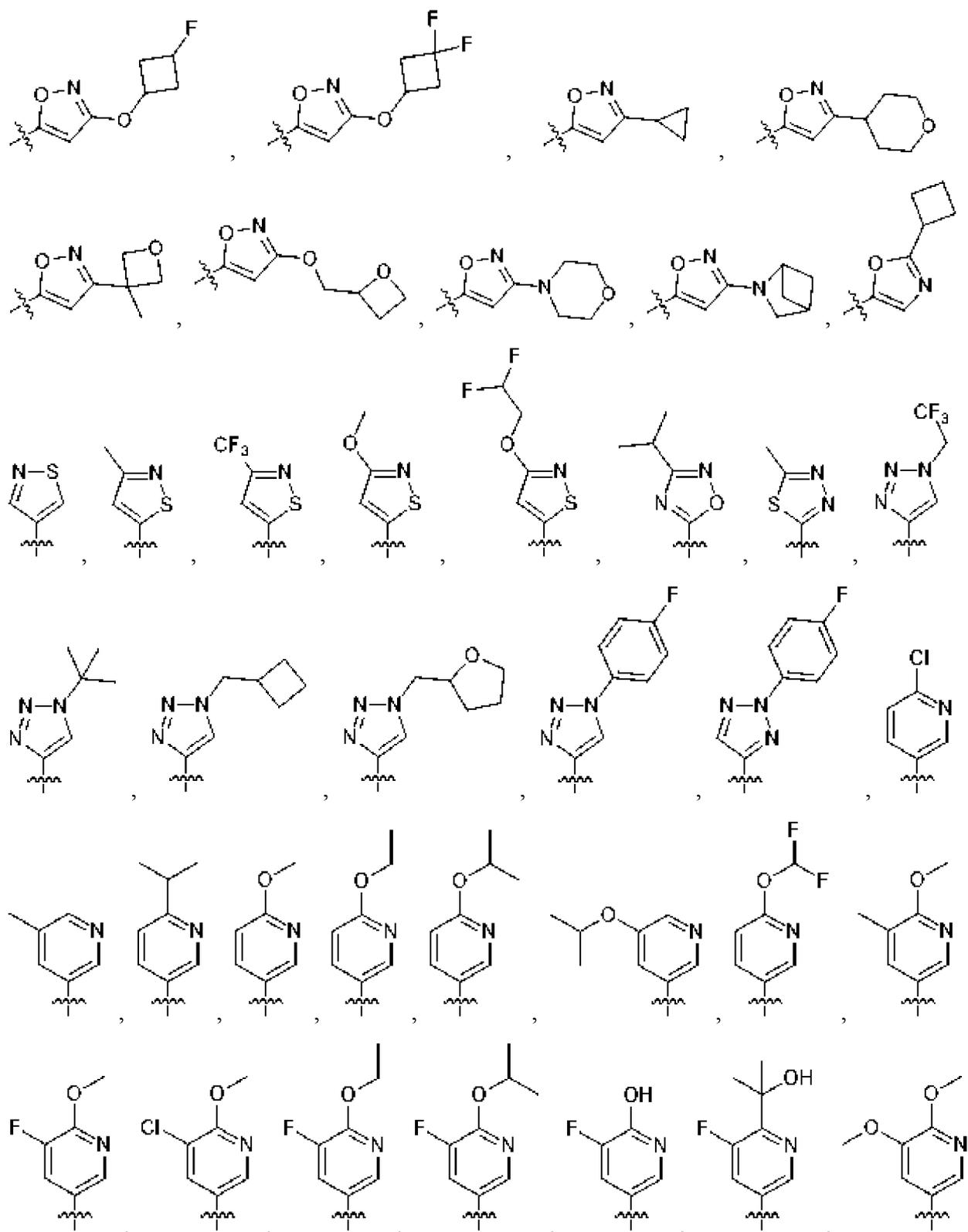
или два  $R^{8d}$ , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный гетероциклил;

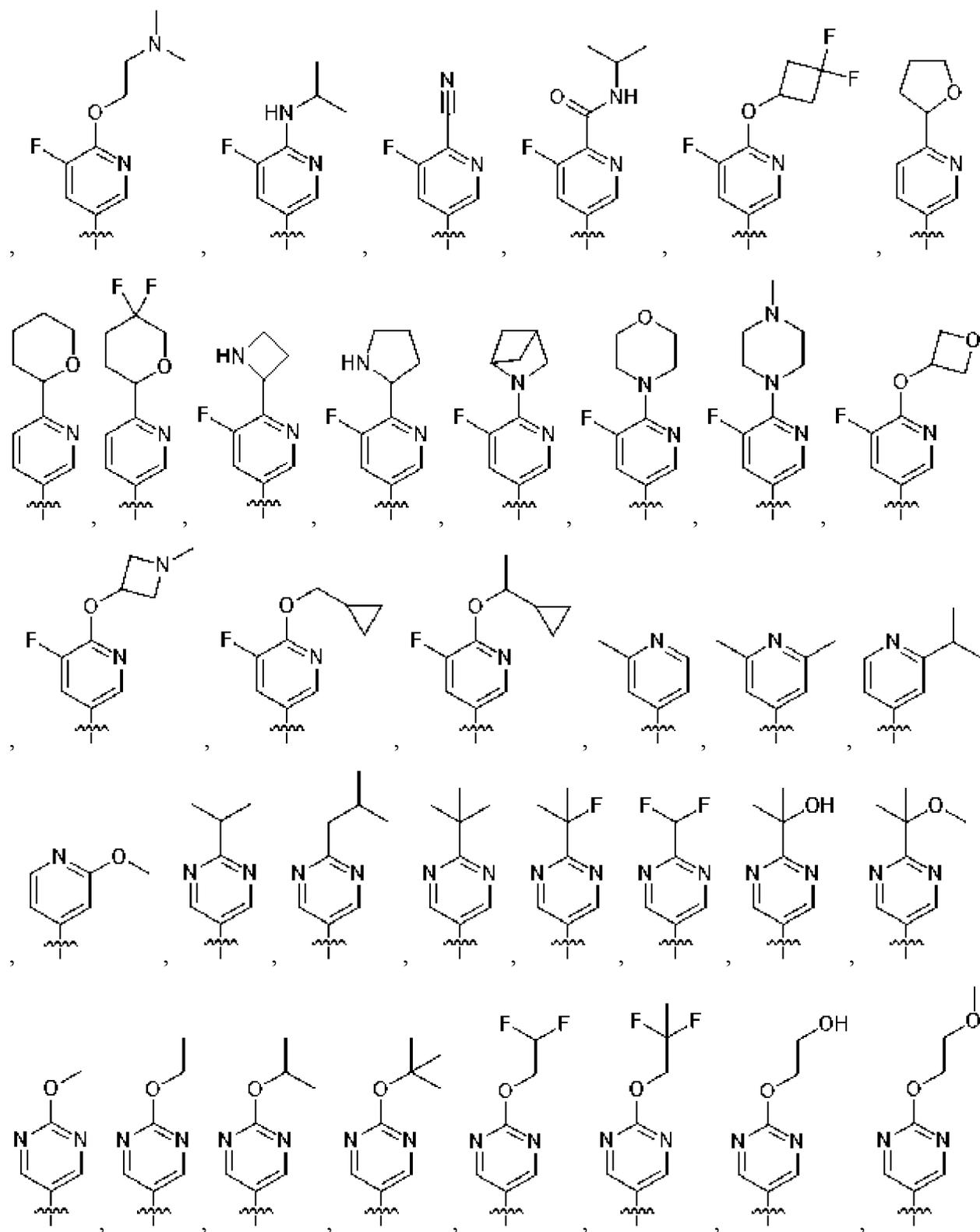
$p$  равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

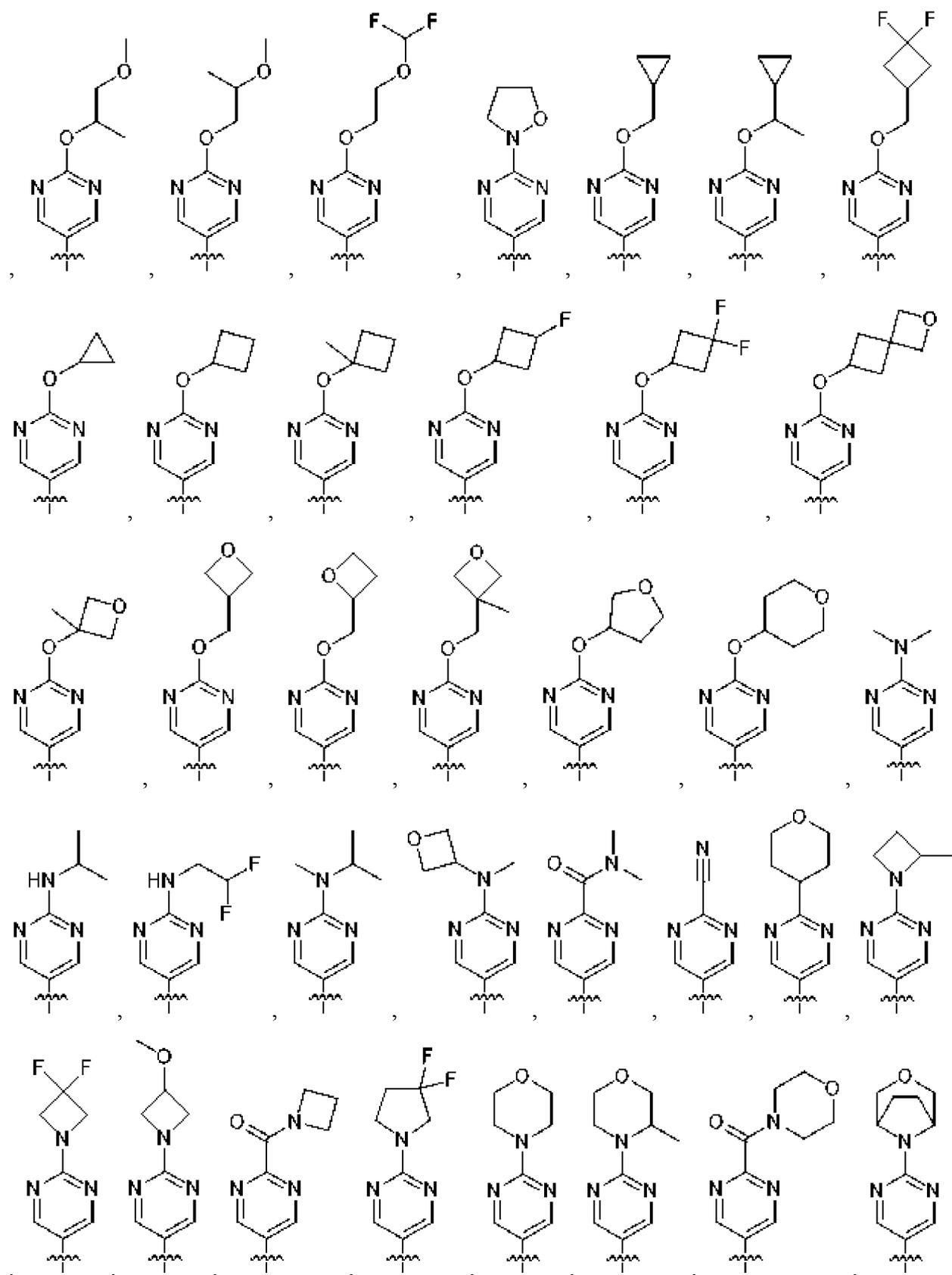
В определенных вариантах осуществления  $R^3$  имеет одну из следующих структур:

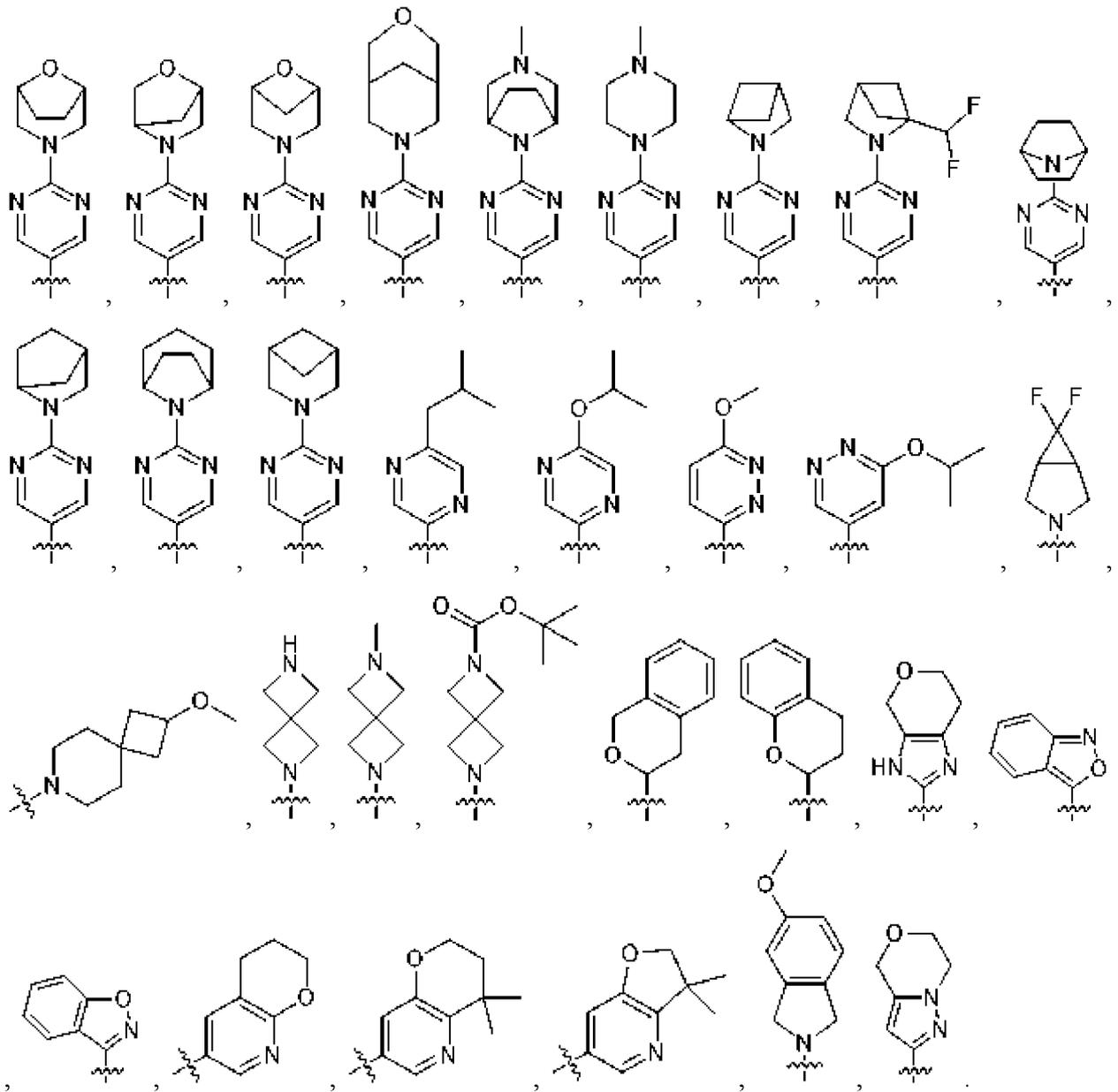




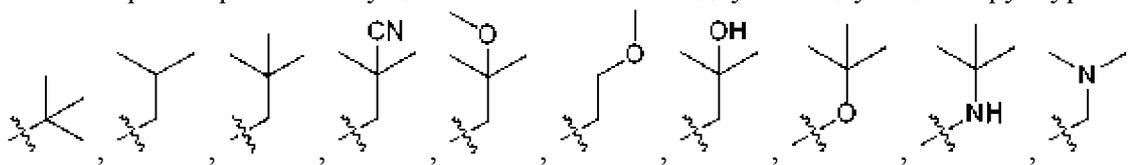




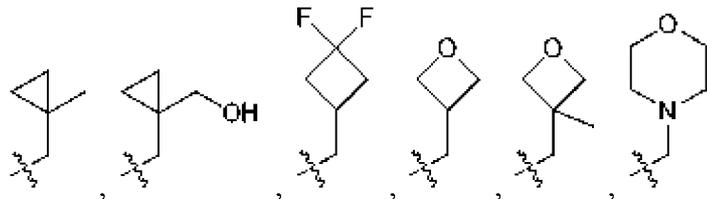




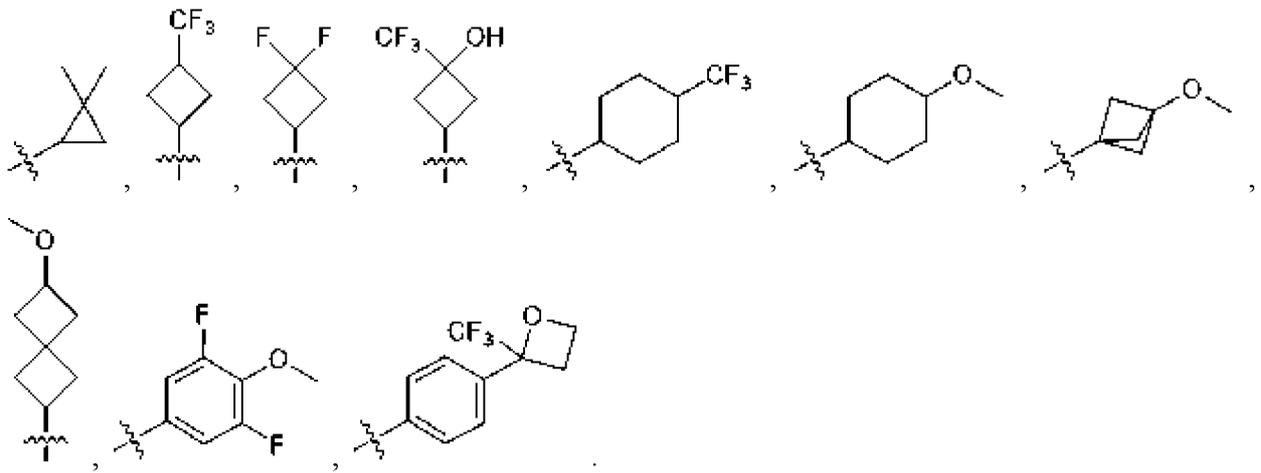
В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  имеет одну из следующих структур:



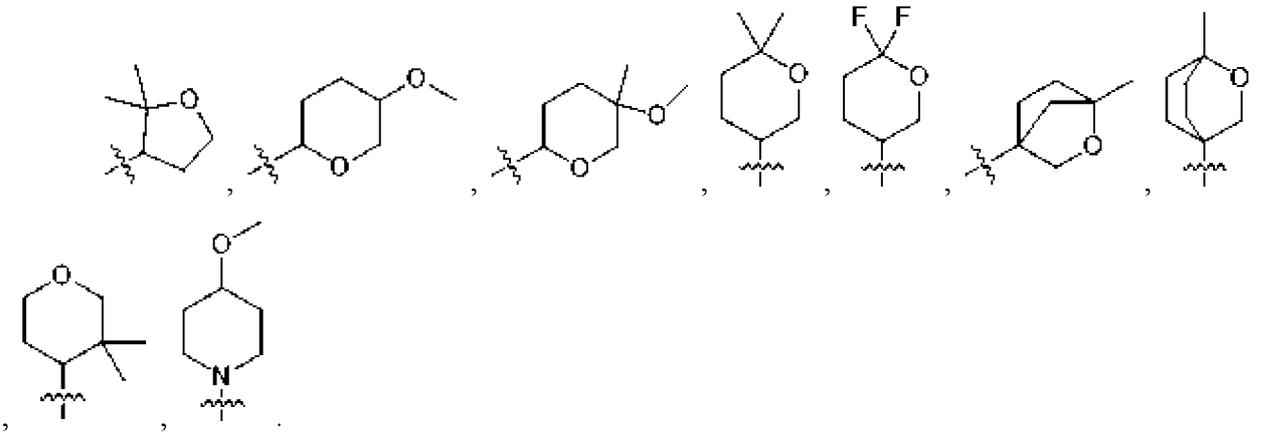
В определенных вариантах осуществления  $R^3$  имеет одну из следующих структур:



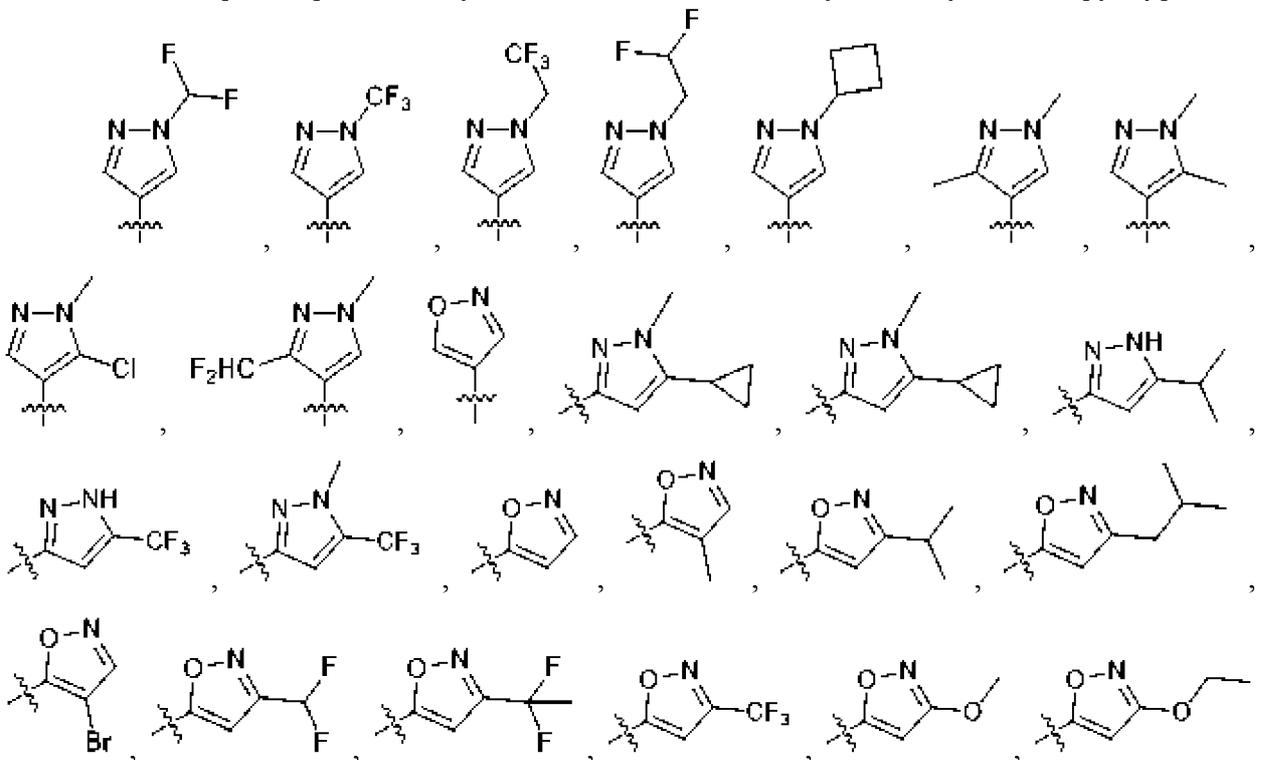
В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  имеет одну из следующих структур:



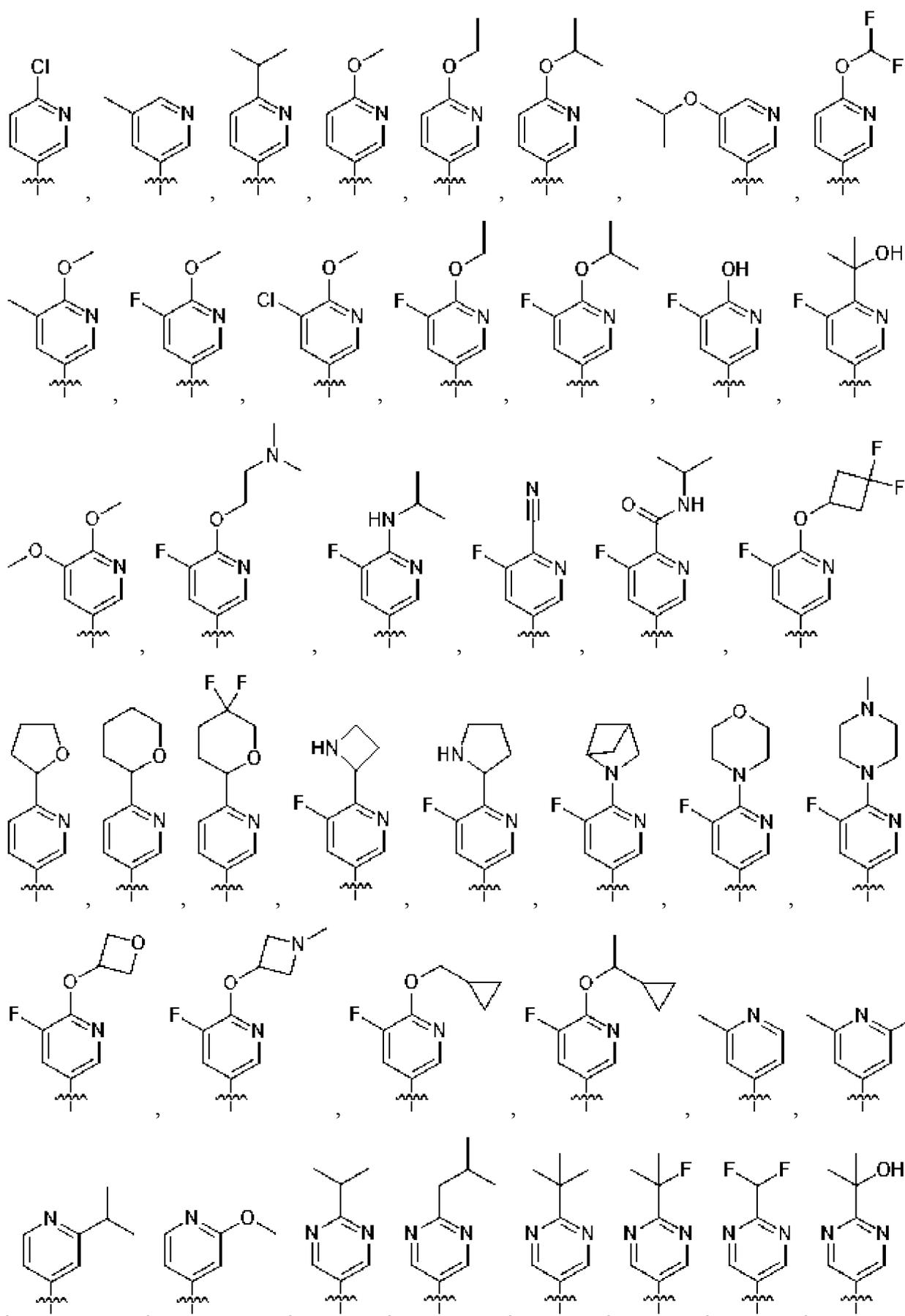
В определенных вариантах осуществления  $R^3$  имеет одну из следующих структур:

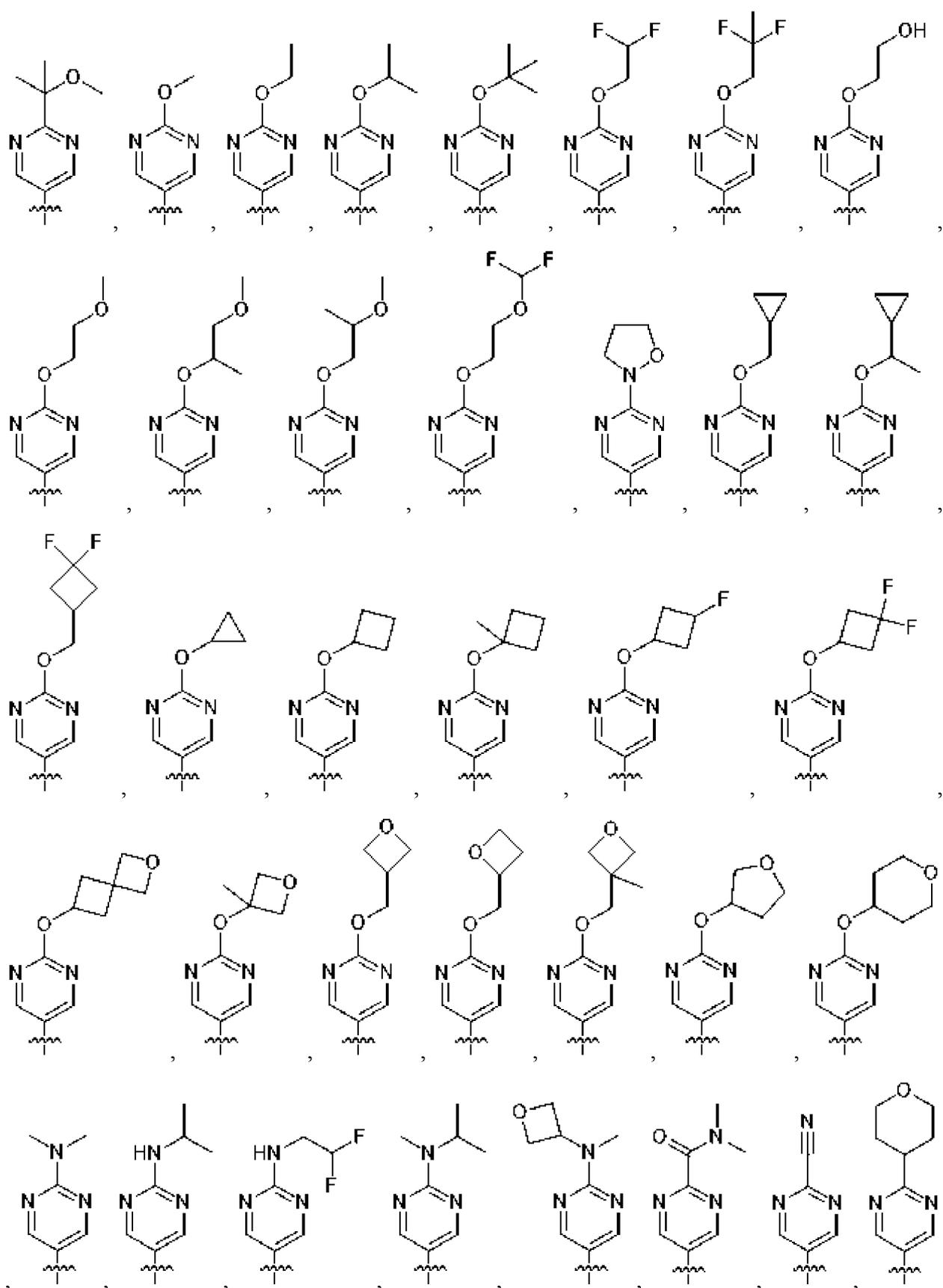


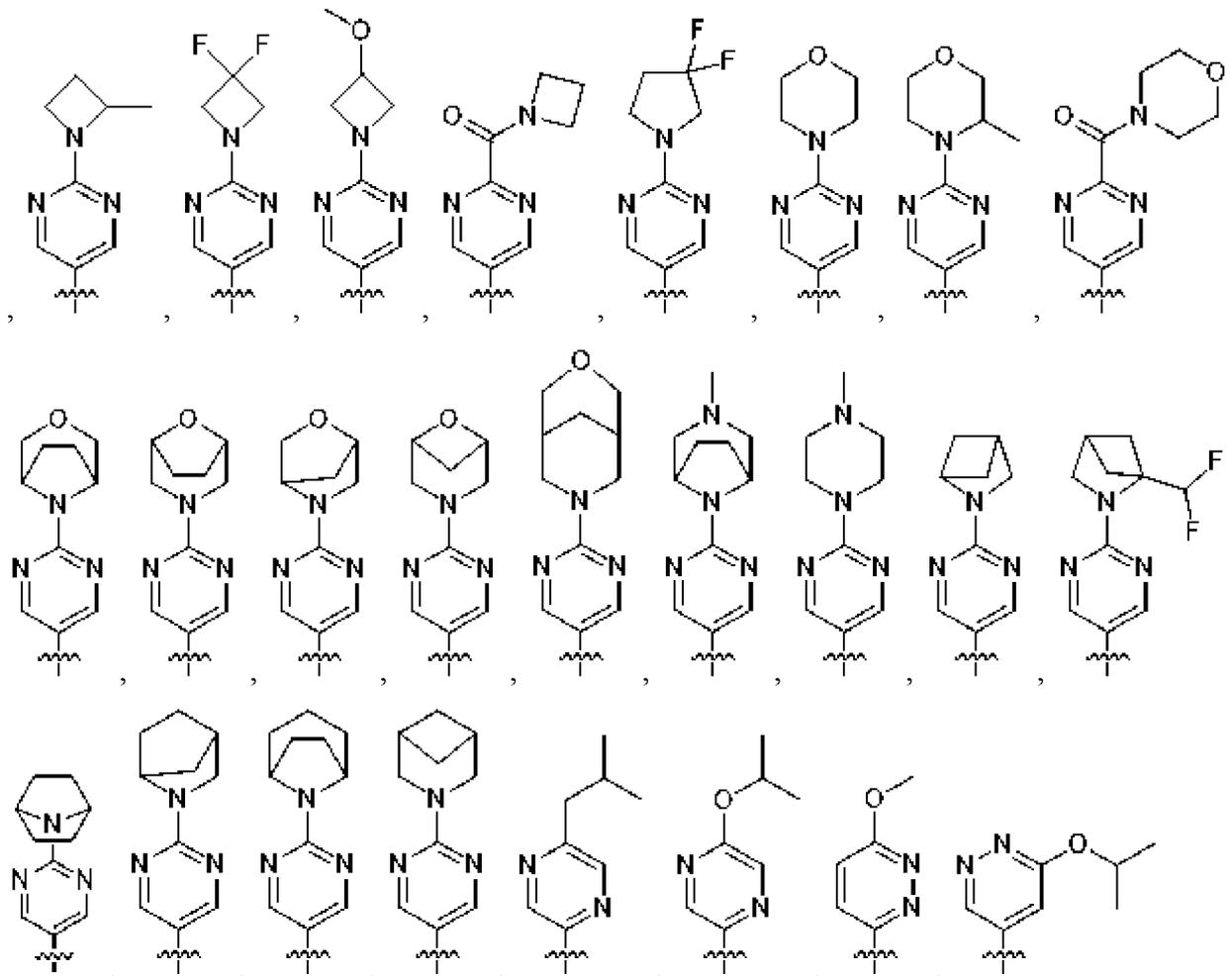
В некоторых вариантах осуществления  $R^3$  имеет одну из следующих структур:



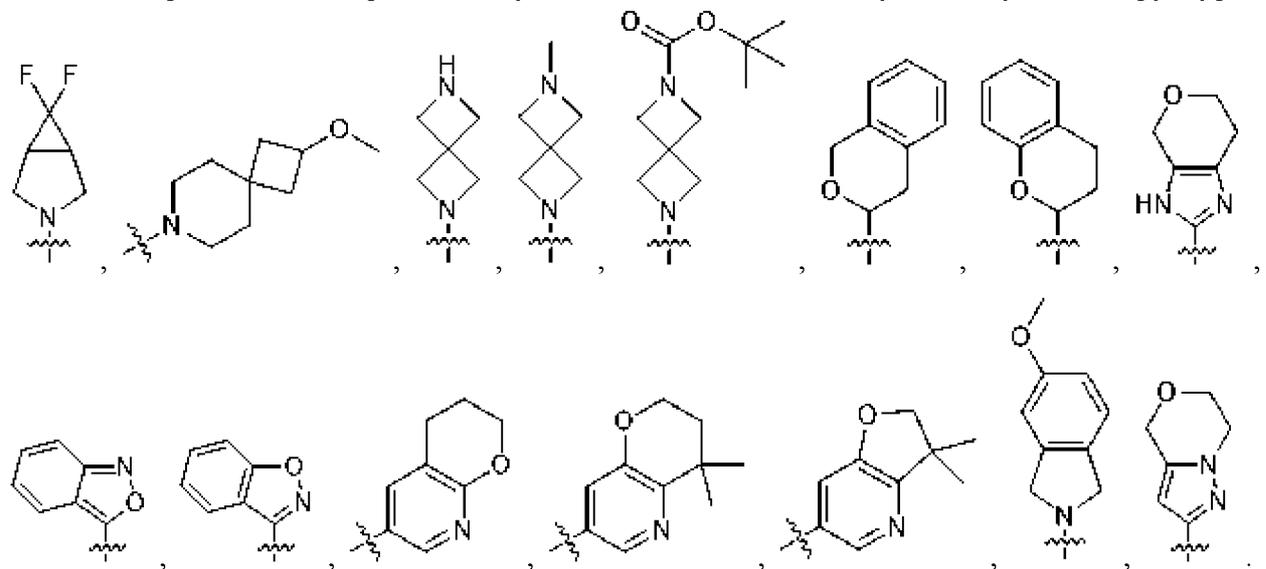








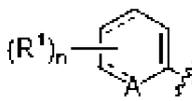
В определенных вариантах осуществления  $R^3$  имеет одну из следующих структур:

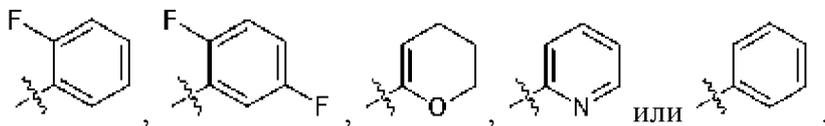


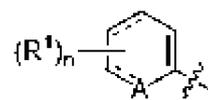
В определенных вариантах осуществления  $L$  представляет собой непосредственную связь. В некоторых вариантах осуществления  $L$  представляет собой  $-C(=O)NR^4-$  (т. е.  $L$  представляет собой  $-C(=O)NR^4-$ , где \* обозначает связь с  $R^3$ ). В некоторых вариантах осуществления  $L$  представляет собой  $-NR^4C(=O)-$  (т. е.  $L$  представляет собой  $-NR^4C(=O)-$ , где \* обозначает связь с  $R^3$ ).

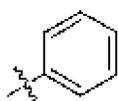
В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой водород. В некоторых

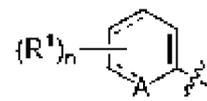
вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления  $R^4$  представляет собой этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил или втор-бутил.

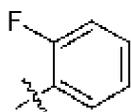
В определенных вариантах осуществления  имеет одну из следующих структур:



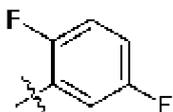
В более конкретных вариантах осуществления  имеет следующую структуру:

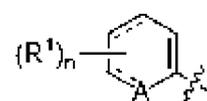


В некоторых конкретных вариантах осуществления  имеет следующую структуру:



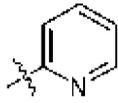
В определенных вариантах осуществления  имеет следующую структуру:



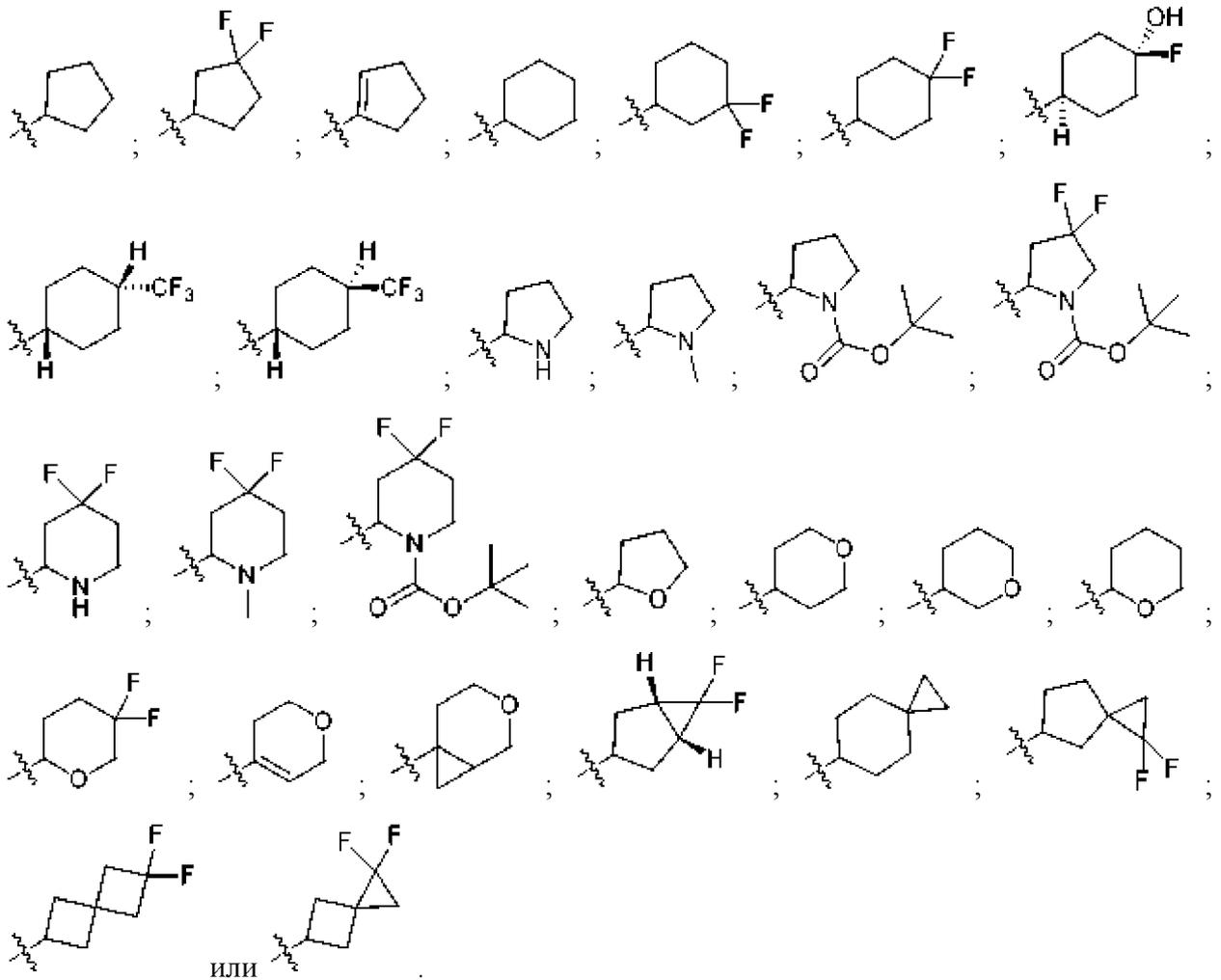
В некоторых более конкретных вариантах осуществления  имеет следующую структуру:



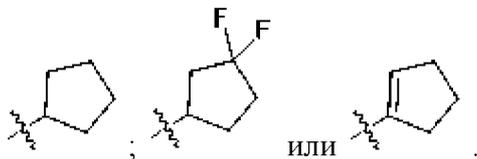
В определенных вариантах осуществления  имеет следующую структуру:



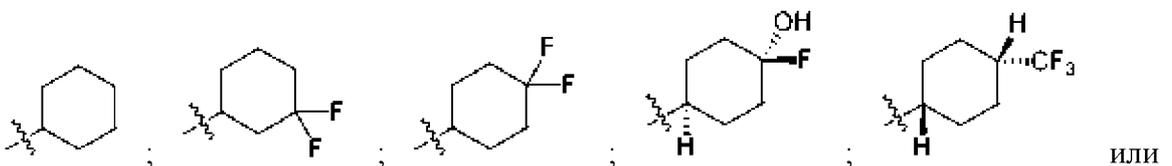
В определенных более конкретных вариантах осуществления  $\begin{matrix} R^{2a} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ R^{2b} \end{matrix}$  имеет одну из следующих структур:

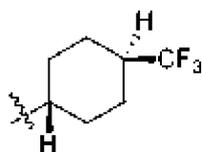


В некоторых вариантах осуществления  $\begin{matrix} R^{2a} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ R^{2b} \end{matrix}$  имеет одну из следующих структур:

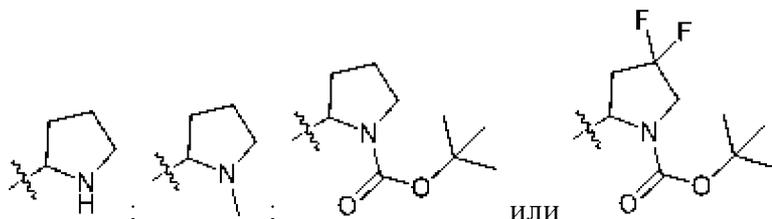


В некоторых вариантах осуществления  $\begin{matrix} R^{2a} \\ | \\ \text{---} \\ | \\ R^{2b} \end{matrix}$  имеет одну из следующих структур:

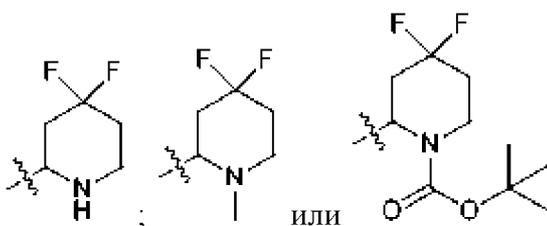




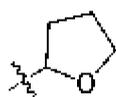
В определенных вариантах осуществления  $\begin{matrix} R^{2a} \\ | \\ R^{2b} \end{matrix}$  имеет одну из следующих структур:



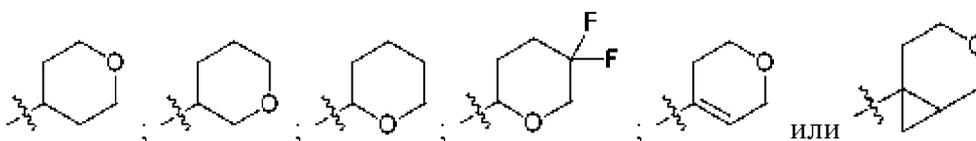
В определенных вариантах осуществления  $\begin{matrix} R^{2a} \\ | \\ R^{2b} \end{matrix}$  имеет одну из следующих структур:



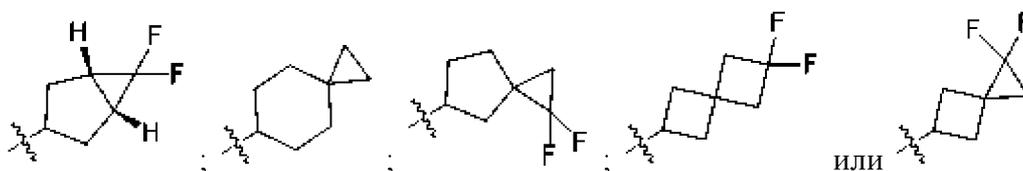
В некоторых вариантах осуществления  $\begin{matrix} R^{2a} \\ | \\ R^{2b} \end{matrix}$  имеет следующую структуру:



В некоторых конкретных вариантах осуществления  $\begin{matrix} R^{2a} \\ | \\ R^{2b} \end{matrix}$  имеет одну из следующих структур:

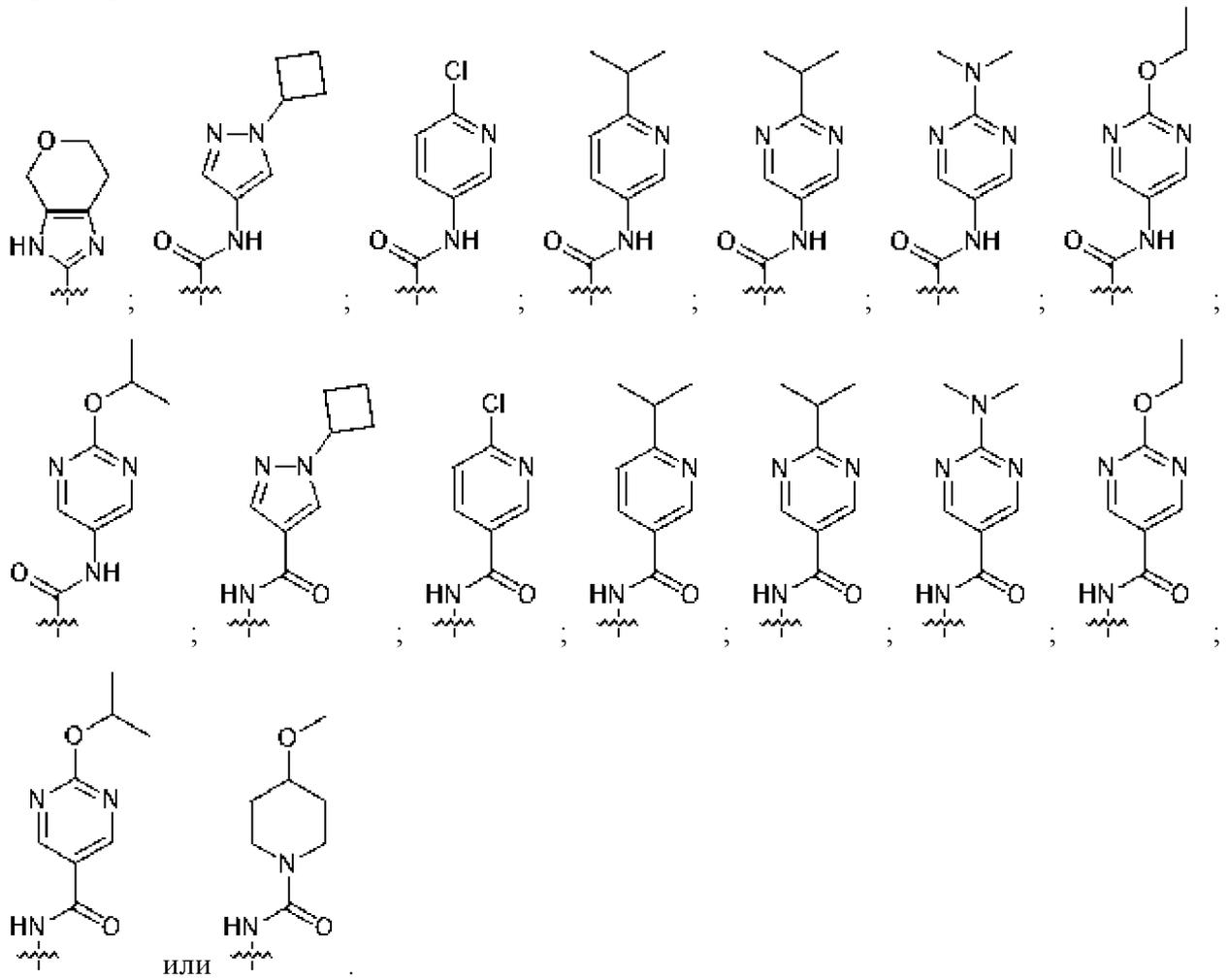


В некоторых вариантах осуществления  $\begin{matrix} R^{2a} \\ | \\ R^{2b} \end{matrix}$  имеет одну из следующих структур:

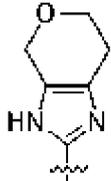


В более конкретных вариантах осуществления  $-L-R^3$  имеет одну из следующих

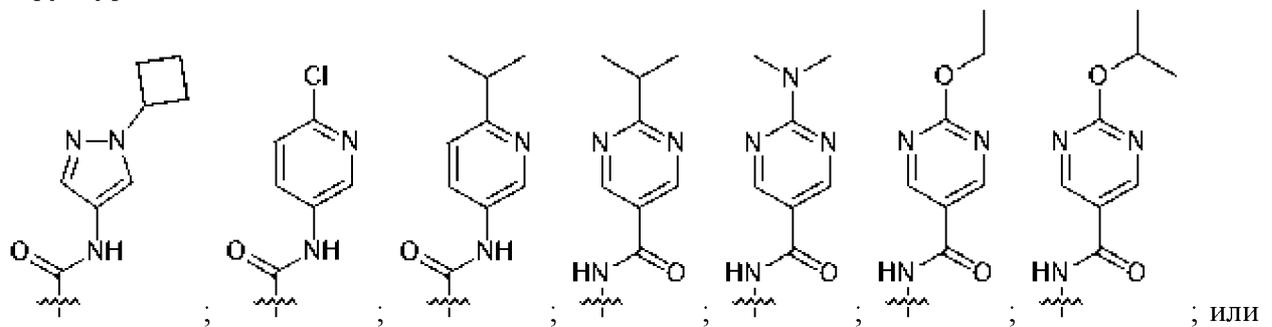
структур:

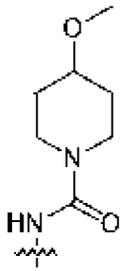


В некоторых вариантах осуществления  $-L-R^3$  имеет следующую структуру:

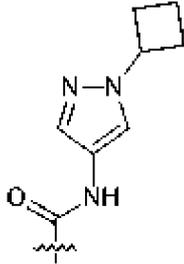


В более конкретных вариантах осуществления  $-L-R^3$  имеет одну из следующих структур:

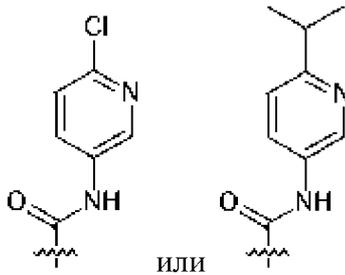




В определенных вариантах осуществления  $-L-R^3$  имеет следующую структуру:

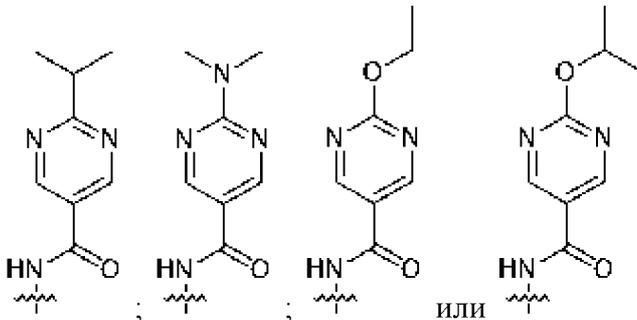


В некоторых конкретных вариантах осуществления  $-L-R^3$  имеет одну из следующих структур:



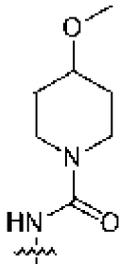
или

В некоторых вариантах осуществления  $-L-R^3$  имеет одну из следующих структур:



или

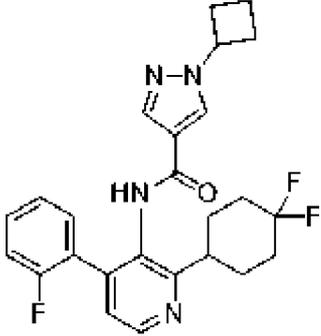
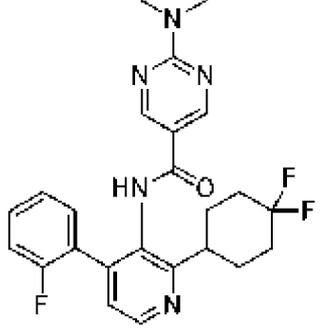
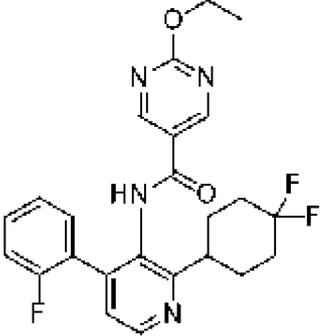
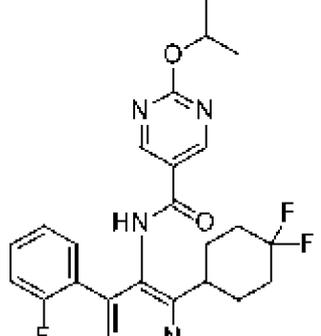
В определенных более конкретных вариантах осуществления  $-L-R^3$  имеет следующую структуру:

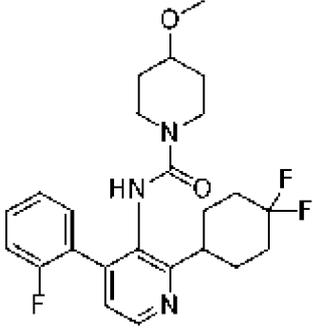
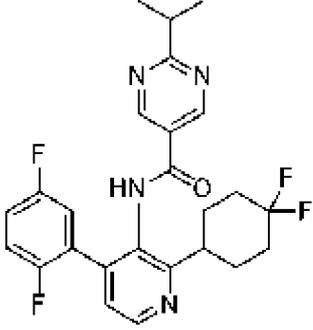
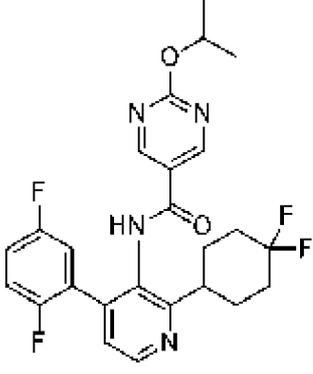
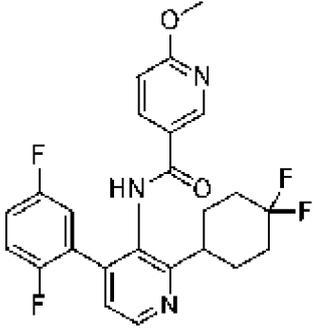
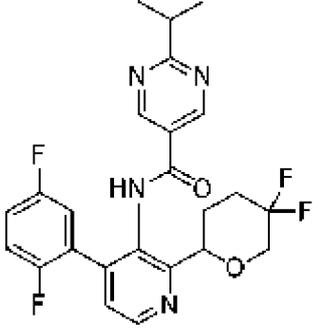


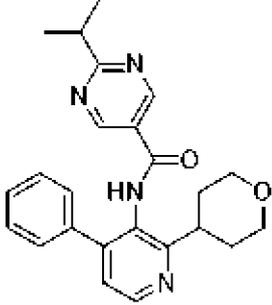
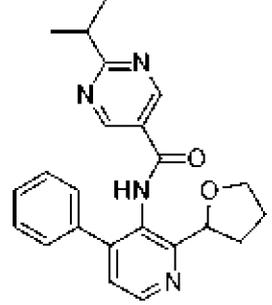
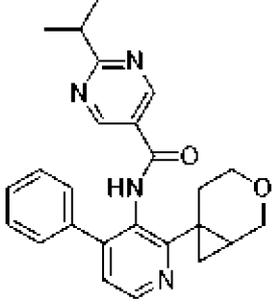
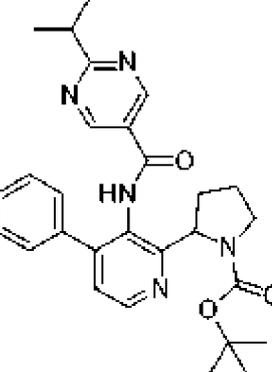
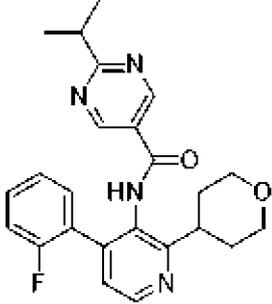
В некоторых вариантах осуществления соединение представляет собой соединение, указанное в таблице 1 ниже, в виде его стереоизомера, энантиомера, таутомера или их

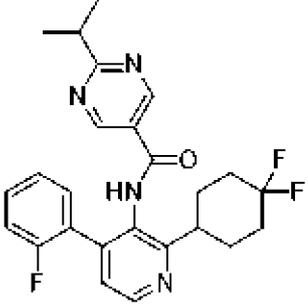
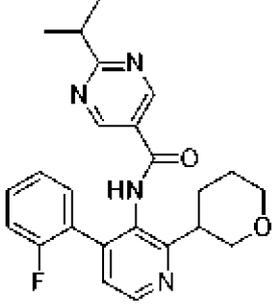
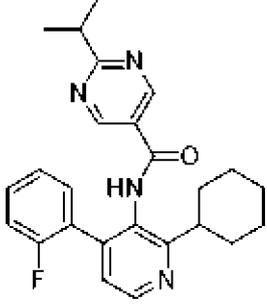
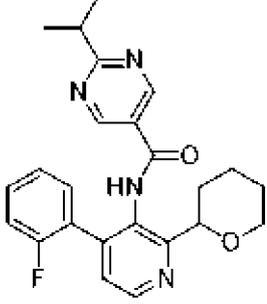
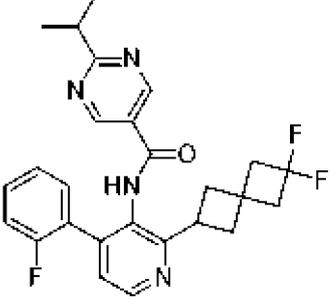
смесей; или его фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство.

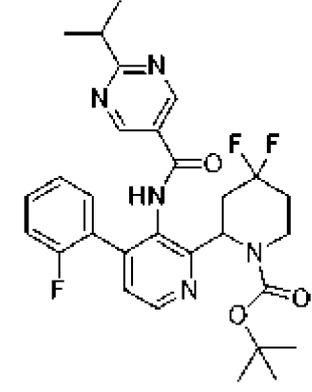
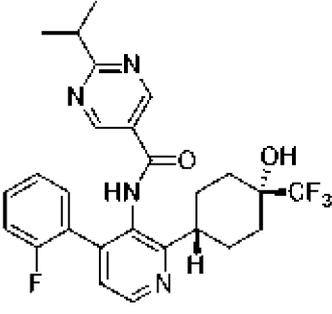
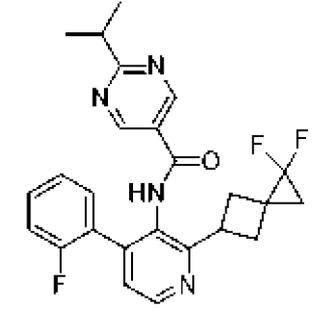
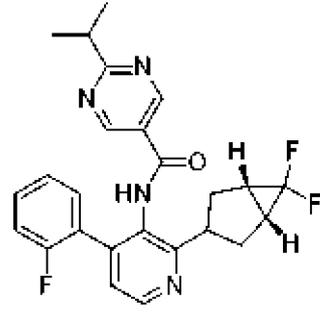
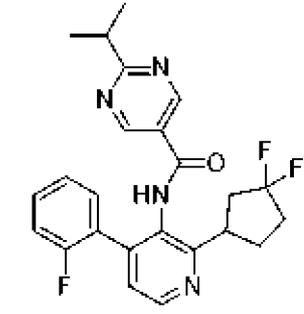
ТАБЛИЦА 1. РЕПРЕЗЕНТАТИВНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ФОРМУЛЫ (I) ИЛИ (II)

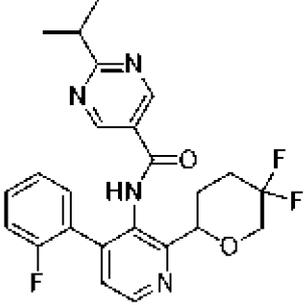
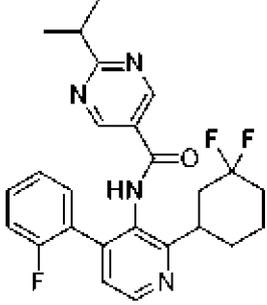
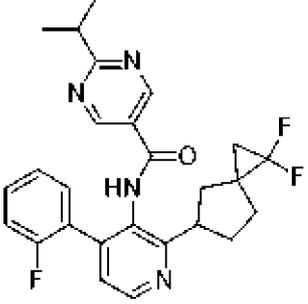
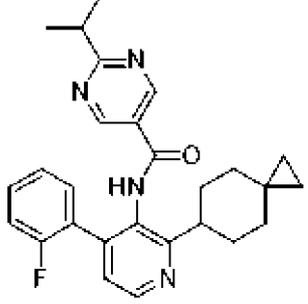
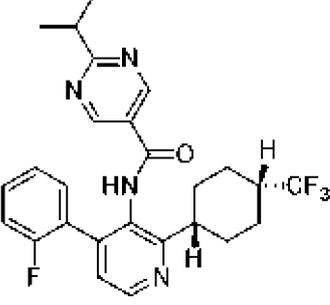
Номер	Структура соединения	Название соединения
1		1-циклобутил- <i>N</i> -[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид
2		<i>N</i> -[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-(диметиламино)пиримидин-5-карбоксамид
3		<i>N</i> -[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид
4		<i>N</i> -[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид

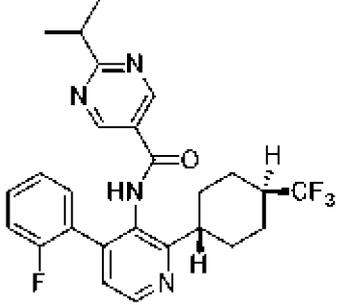
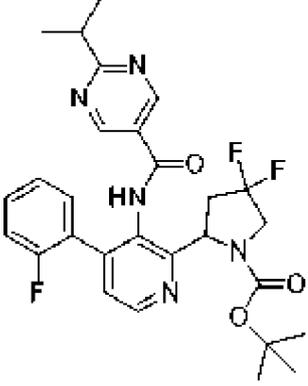
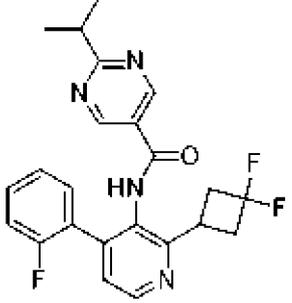
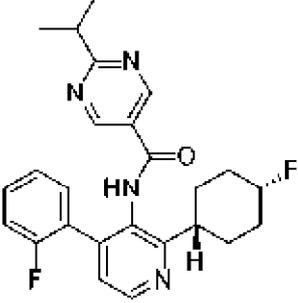
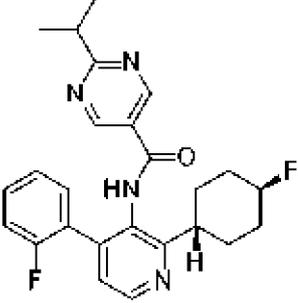
Номер	Структура соединения	Название соединения
5		<i>N</i> -[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-4-метоксипиперидин-1-карбоксамид
6		<i>N</i> -[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
7		<i>N</i> -[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид
8		<i>N</i> -[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]-6-метоксипиридин-3-карбоксамид
9		<i>N</i> -[4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифлортетрагидропиран-2-ил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

Номер	Структура соединения	Название соединения
10		2-изопропил- <i>N</i> -(4-фенил-2-тетрагидропиран-4-ил-3-пиридил)пиримидин-5-карбоксамид
11		2-изопропил- <i>N</i> -(4-фенил-2-тетрагидрофуран-2-ил-3-пиридил)пиримидин-5-карбоксамид
12		2-изопропил- <i>N</i> -[2-(3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-4-фенил-3-пиридил]пиримидин-5-карбоксамид
13		<i>tert</i> -бутил-2-[3-[(2-изопропилпиримидин-5-карбонил)амино]-4-фенил-2-пиридил]пирролидин-1-карбоксилат
14		<i>N</i> -[4-(2-фторфенил)-2-тетрагидропиран-4-ил-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

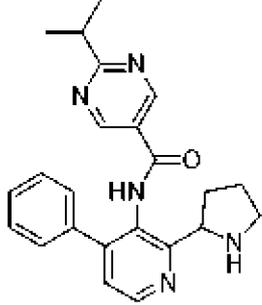
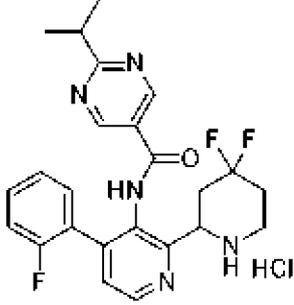
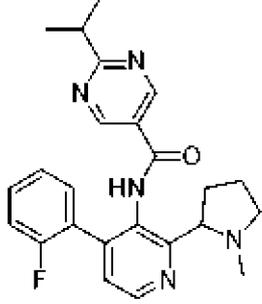
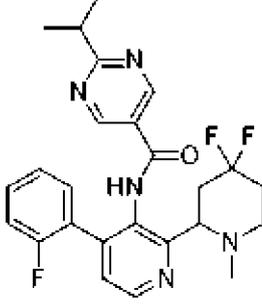
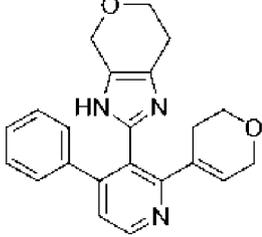
Номер	Структура соединения	Название соединения
15		<p><i>N</i>-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
16		<p><i>N</i>-[4-(2-фторфенил)-2-тетрагидропиран-3-ил-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
17		<p><i>N</i>-[2-циклогексил-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
18		<p><i>N</i>-[4-(2-фторфенил)-2-тетрагидропиран-2-ил-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
19		<p><i>N</i>-[2-(2,2-дифторспиро[3.3]гептан-6-ил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>

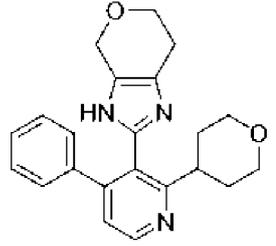
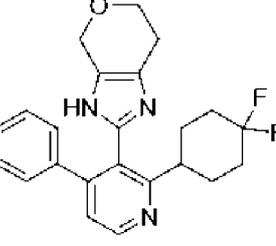
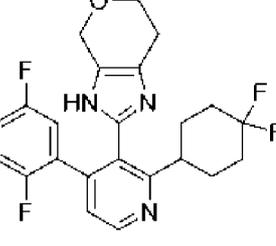
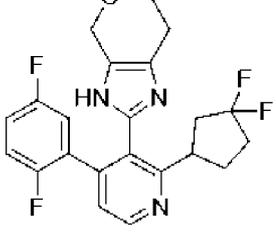
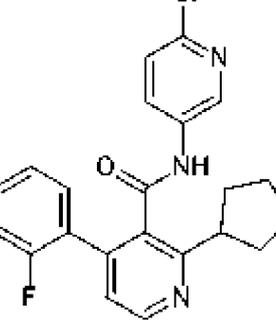
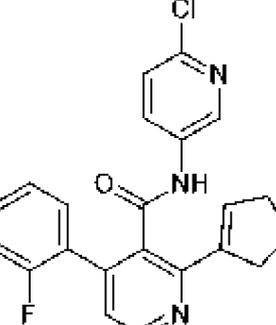
Номер	Структура соединения	Название соединения
20		<p><i>трет</i>-бутил-4,4-дифтор-2-[4-(2-фторфенил)-3-[(2-изопропилпиримидин-5-карбонил)амино]-2-пиридил]пиперидин-1-карбоксилат</p>
21		<p><i>N</i>-[4-(2-фторфенил)-2-[4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил]-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
22		<p><i>N</i>-[2-(2,2-дифторспиро[2.3]гексан-5-ил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
23		<p><i>N</i>-[2-[(1<i>R</i>,5<i>S</i>)-6,6-дифтор-3-бицикло[3.1.0]гексанил]-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
24		<p><i>N</i>-[2-(3,3-дифторциклопентил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>

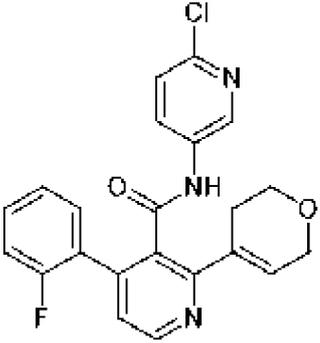
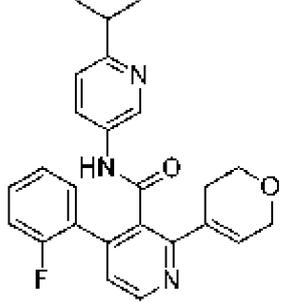
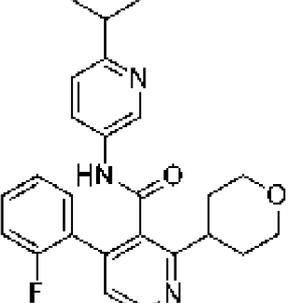
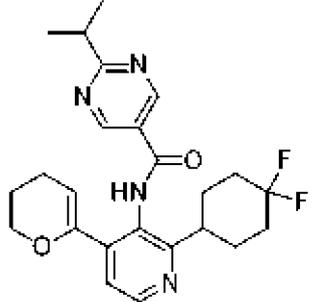
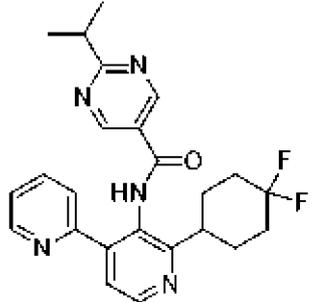
Номер	Структура соединения	Название соединения
25		<i>N</i> -[2-(5,5-дифтортетрагидропиран-2-ил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
26		<i>N</i> -[2-(3,3-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
27		<i>N</i> -[2-(2,2-дифторспиро[2.4]гептан-6-ил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
28		<i>N</i> -[4-(2-фторфенил)-2-спиро[2.5]октан-6-ил-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
29		<i>N</i> -[4-(2-фторфенил)-2-[4-(трифторметил)циклогексил]-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

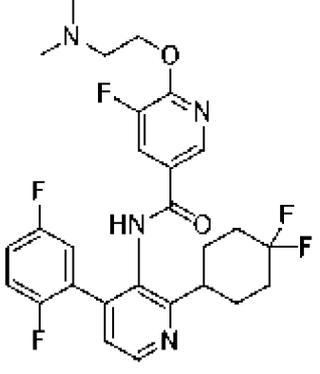
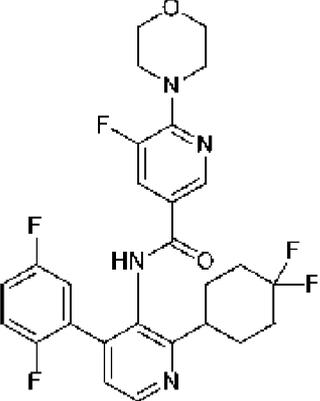
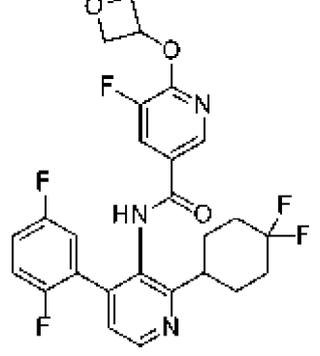
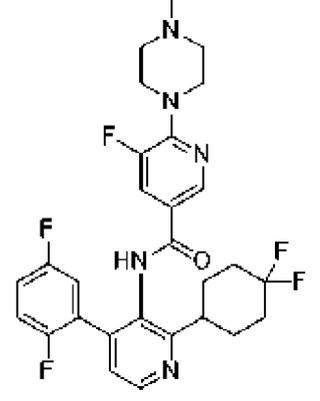
Номер	Структура соединения	Название соединения
30		<p>N-[4-(2-фторфенил)-2-[4-(2-фторфенил)-2-[(трифторметил)циклогексил]-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
31		<p><i>трет</i>-бутил-4,4-дифтор-2-[4-(2-фторфенил)-3-[(2-изопропилпиримидин-5-карбонил)амино]-2-пиридил]пирролидин-1-карбоксилат</p>
32		<p><i>N</i>-(2-(3,3-дифторциклобутил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
33		<p><i>N</i>-(2-((1<i>s</i>,4<i>s</i>)-4-фторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
34		<p><i>N</i>-(2-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-фторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>

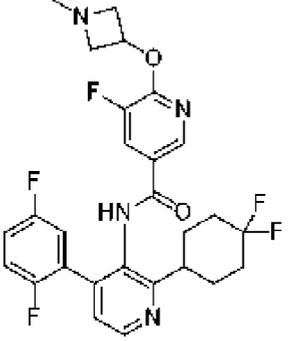
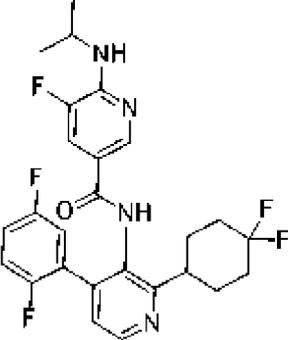
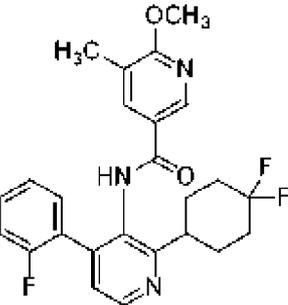
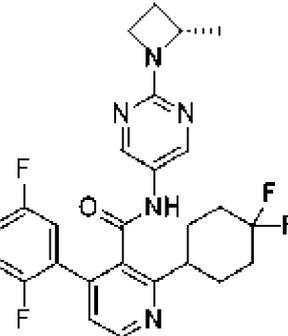
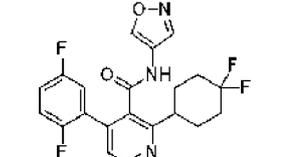
Номер	Структура соединения	Название соединения
35		<p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(3-(трифторметил)циклобутил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
36		<p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
37		<p>(±)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогептил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
38		<p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-((1<i>s</i>,4<i>s</i>)-4-метоксициклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
39		<p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-метоксициклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>

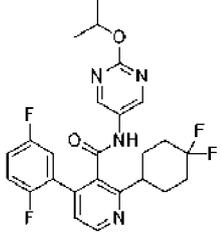
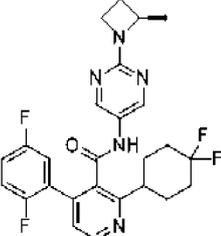
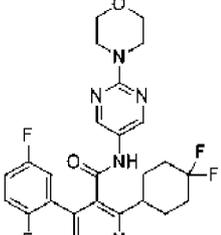
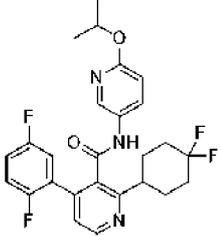
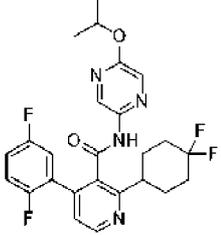
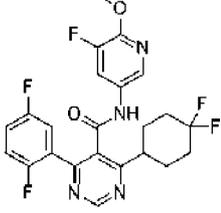
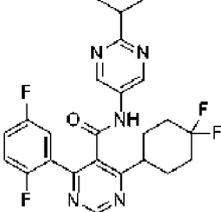
Номер	Структура соединения	Название соединения
40		2-изопропил- <i>N</i> -(4-фенил-2-пирролидин-2-ил-3-пиридил)пириимидин-5-карбоксамид
41		<i>N</i> -[2-(4,4-дифтор-2-пиперидил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпириимидин-5-карбоксамид
42		<i>N</i> -[4-(2-фторфенил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)-3-пиридил]-2-изопропилпириимидин-5-карбоксамид
43		<i>N</i> -[2-(4,4-дифтор-1-метил-2-пиперидил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпириимидин-5-карбоксамид
44		2-(2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4-фенилпиридин-3-ил)-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4- <i>d</i> ]имидазол

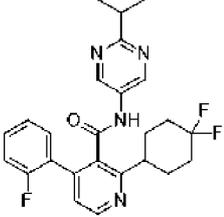
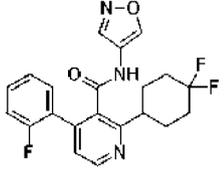
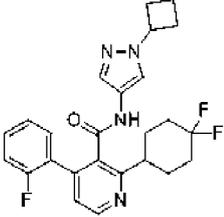
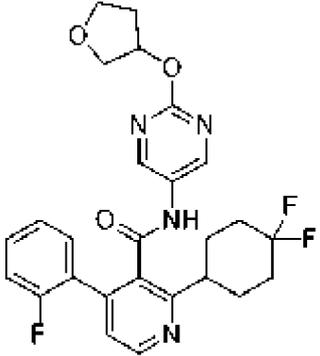
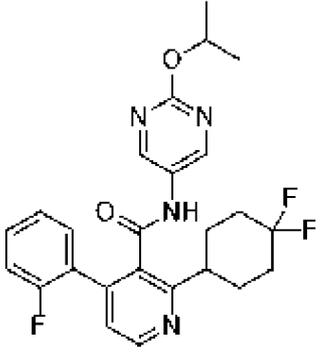
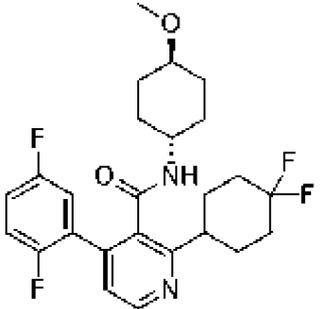
Номер	Структура соединения	Название соединения
45		2-(4-фенил-2-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4- <i>d</i> ]имидазол
46		2-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-фенилпиридин-3-ил)-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4- <i>d</i> ]имидазол
47		2-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4- <i>d</i> ]имидазол
48		2-(2-(3,3-дифторциклопентил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4- <i>d</i> ]имидазол
49		<i>N</i> -(6-хлорпиридин-3-ил)-2-циклопентил-4-(2-фторфенил)никотинамид
50		<i>N</i> -(6-хлорпиридин-3-ил)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4-(2-фторфенил)никотинамид

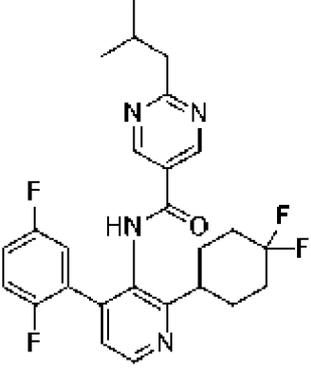
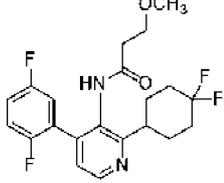
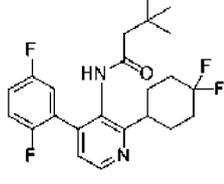
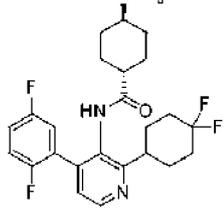
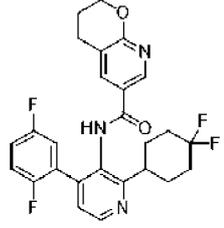
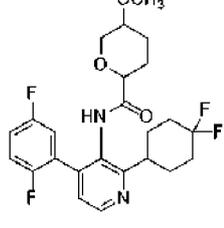
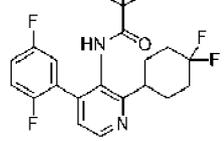
Номер	Структура соединения	Название соединения
51		<i>N</i> -(6-хлорпиридин-3-ил)-2-(3,6-дигидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-4-(2-фторфенил)никотинамид
52		2-(3,6-дигидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)-4-(2-фторфенил)- <i>N</i> -(6-изопропилпиридин-3-ил)никотинамид
53		4-(2-фторфенил)- <i>N</i> -(6-изопропилпиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)никотинамид
54		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3,4-дигидро-2 <i>H</i> -пиран-6-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
55		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

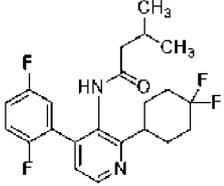
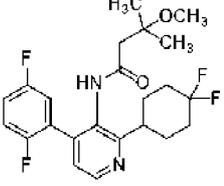
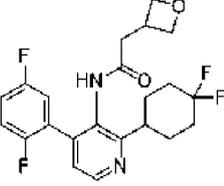
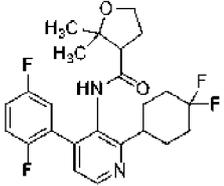
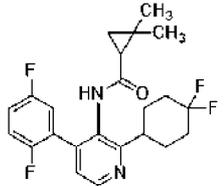
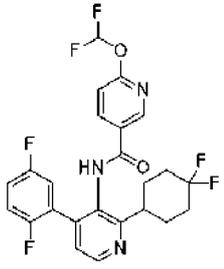
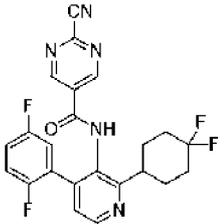
Номер	Структура соединения	Название соединения
56		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-(2-(диметиламино)этоксид)-5-фторникотинамид</p>
57		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-морфолиноникотинамид</p>
58		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-(оксетан-3-илокси)никотинамид</p>
59		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-(4-метилпиперазин-1-ил)никотинамид</p>

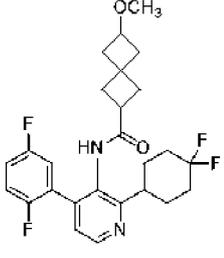
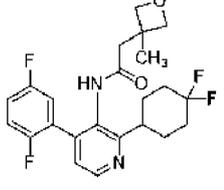
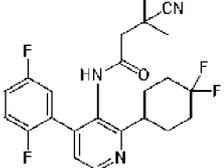
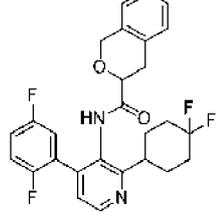
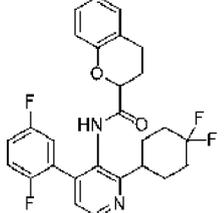
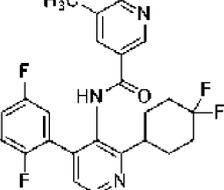
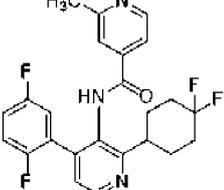
Номер	Структура соединения	Название соединения
60		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)никотинамид
61		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-(изопропиламино)никотинамид
62		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-6-метокси-5-метилникотинамид
63		<i>(S)</i> -2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)- <i>N</i> -(2-(2-метилазетидин-1-ил)пиримидин-5-ил)никотинамид
64		2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)- <i>N</i> -(изоксазол-4-ил)никотинамид

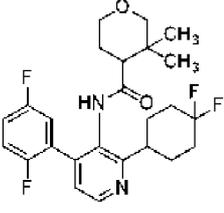
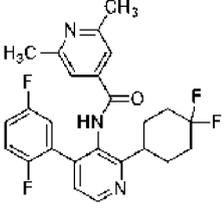
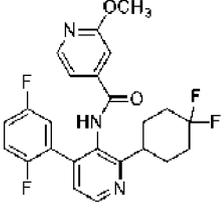
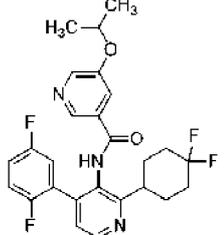
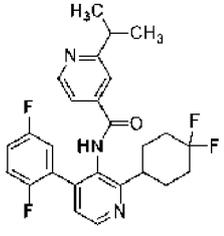
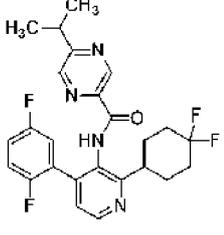
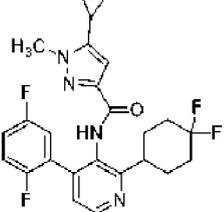
Номер	Структура соединения	Название соединения
65		2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)- <i>N</i> -(2-изопропокси-5-ил)никотинамид
66		<i>(R)</i> -2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)- <i>N</i> -(2-(2-метилазетидин-1-ил)пиримидин-5-ил)никотинамид
67		2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)- <i>N</i> -(2-морфолинопиримидин-5-ил)никотинамид
68		2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)- <i>N</i> -(6-изопропокси-3-ил)пиримидин-3-ил)никотинамид
69		2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)- <i>N</i> -(5-изопропокси-2-ил)пиримидин-2-ил)никотинамид
70		4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)- <i>N</i> -(5-фтор-6-метокси-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
71		4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)- <i>N</i> -(2-изопропил-5-ил)пиримидин-5-карбоксамид

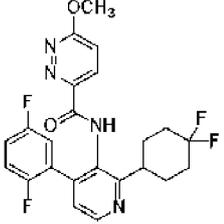
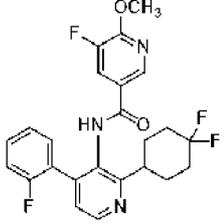
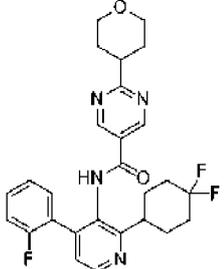
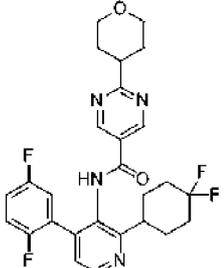
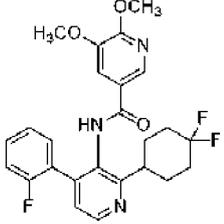
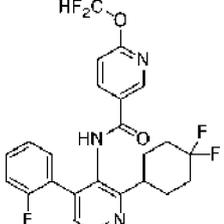
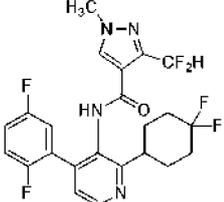
Номер	Структура соединения	Название соединения
72		2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-N-(2-изопропилпиримидин-5-ил)никотинамид
73		2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-N-(изоксазол-4-ил)никотинамид
74		N-(1-циклобутил-1H-пирозол-4-ил)-2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)никотинамид
75		2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-N-(2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)никотинамид
76		2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-N-(2-изопропокси-пиримидин-5-ил)никотинамид
77		2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-N-((1R,4R)-4-метоксициклогексил)никотинамид

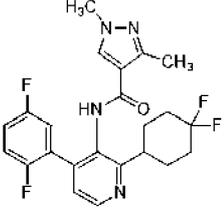
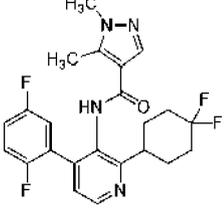
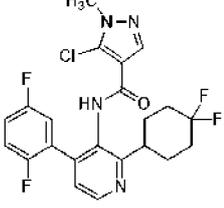
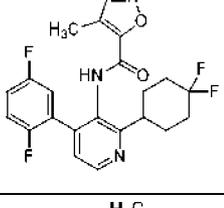
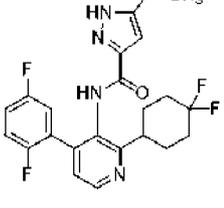
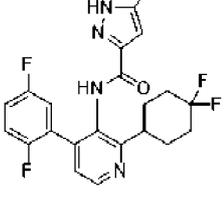
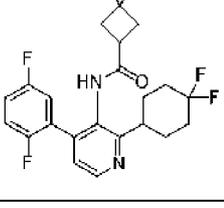
Номер	Структура соединения	Название соединения
78		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид
79		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксипропанамид
80		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3,3-диметилбутанамид
81		(1r,4r)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-4-метоксициклогексан-1-карбоксамид
82		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3- <i>b</i> ]пиридин-6-карбоксамид
83		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид
84		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиваламид

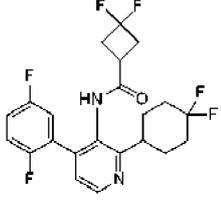
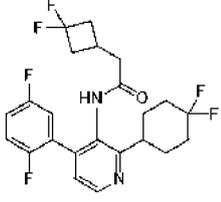
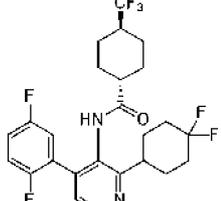
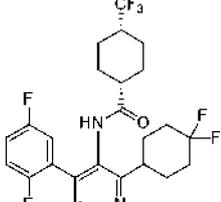
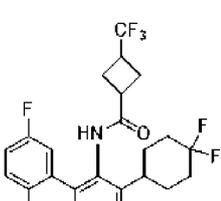
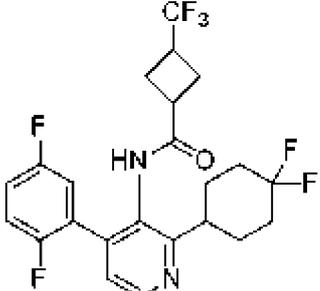
Номер	Структура соединения	Название соединения
85		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метилбутанамид
86		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилбутанамид
87		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метокси-3-метилбутанамид
88		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(оксетан-3-ил)ацетамид
89		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуран-3-карбоксамид
90		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2,2-диметилциклопропан-1-карбоксамид
91		5-хлор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ол
92		2-циано- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид

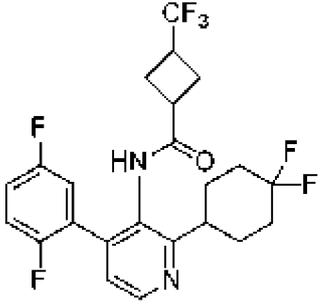
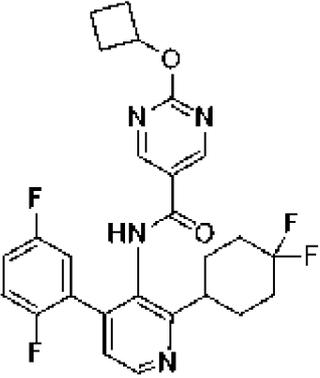
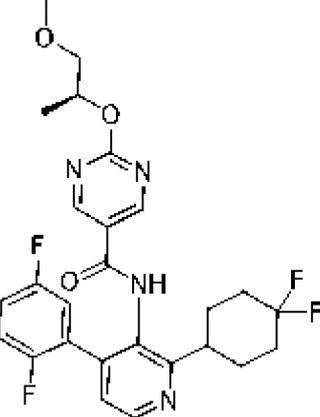
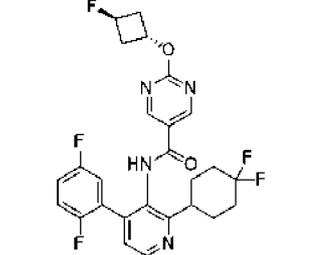
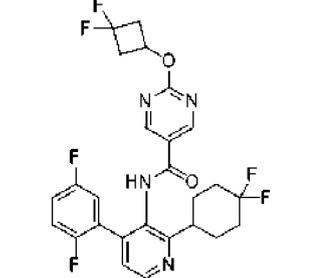
Номер	Структура соединения	Название соединения
93		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-метоксиспиро[3.3]гептан-2-карбоксамид
94		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(3-метилоксетан-3-ил)ацетамид
95		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(оксетан-3-ил)ацетамид
96		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)изохроман-3-карбоксамид
97		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)изохроман-3-карбоксамид
98		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-метилникотинамид
99		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метилизоникотинамид

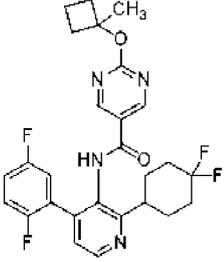
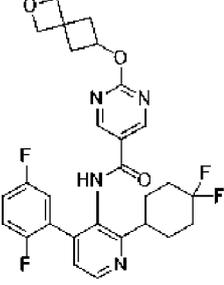
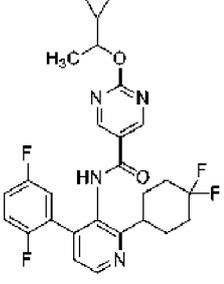
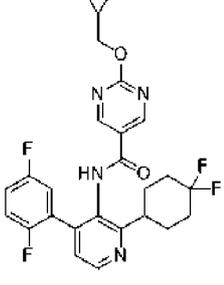
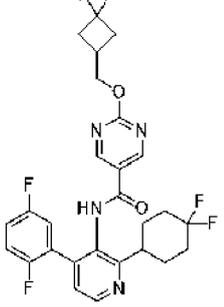
Номер	Структура соединения	Название соединения
100		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3,3-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид
101		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-пиридин-3-ил)-2,6-диметилизоникотинамид
102		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-пиридин-3-ил)-2-метоксиизоникотинамид
103		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-изопропоксиникотинамид
104		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилизоникотинамид
105		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-изопропилпиразин-2-карбоксамид
106		5-циклопропил- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбоксамид

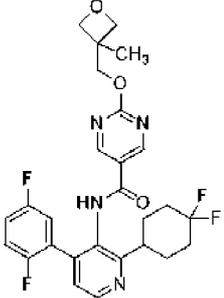
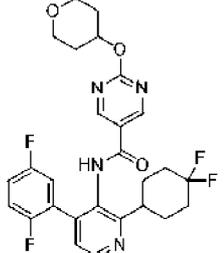
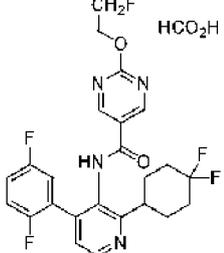
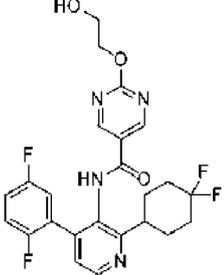
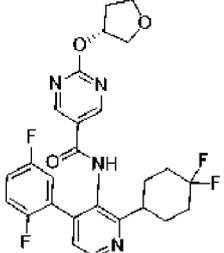
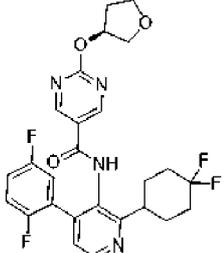
Номер	Структура соединения	Название соединения
107		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-метоксипиридазин-3-карбоксамид
108		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид
109		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиримидин-5-карбоксамид
110		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиримидин-5-карбоксамид
111		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-5,6-диметоксиникотинамид
112		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-6-(дифторметокси)никотинамид
113		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(дифторметил)-1-метил-1Н-пиразол-4-карбоксамид

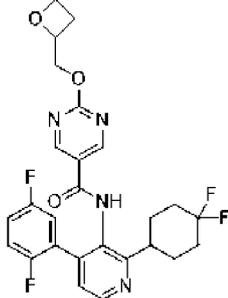
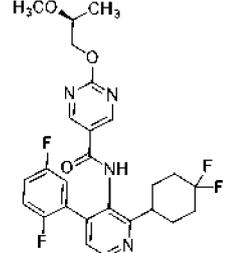
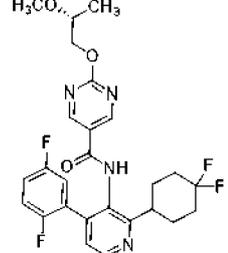
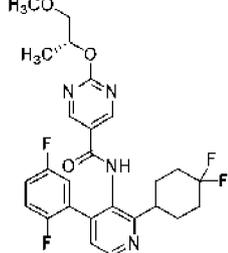
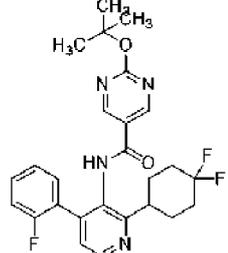
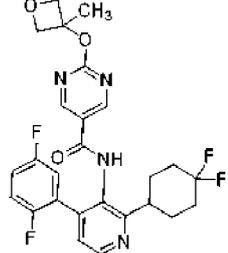
Номер	Структура соединения	Название соединения
114		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид
115		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид
116		5-хлор- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид
117		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-4-метилизоксазол-5-карбоксамид
118		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-изопропил-1H-пиразол-3-карбоксамид
119		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксамид
120		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид

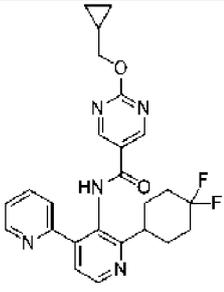
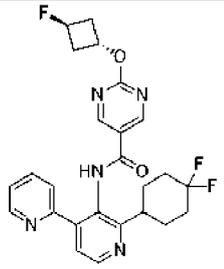
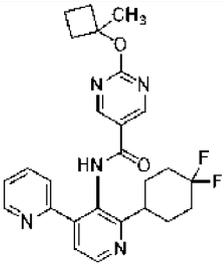
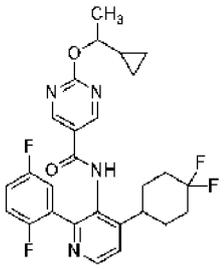
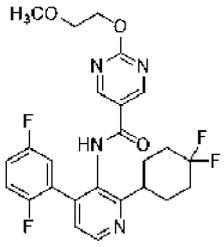
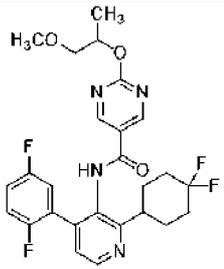
Номер	Структура соединения	Название соединения
121		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид
122		2-(3,3-дифторциклобутил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)ацетамид
123		(1 <i>r</i> ,4 <i>r</i> )- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-4-(трифторметил)циклогексан-1-карбоксамид
124		(1 <i>r</i> ,3 <i>r</i> )- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид
125		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (рацемическая смесь)
126		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид P1

Номер	Структура соединения	Название соединения
127		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид</p> <p>P2</p>
128		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>
129		<p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((1-метоксипропан-2-ил)окси)пиримидин-5-карбоксамид</p>
130		<p>транс-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((1r,3r)-3-фторциклобутокси)пиримидин-5-карбоксамид</p>
131		<p>2-(3,3-дифторциклобутокси)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>

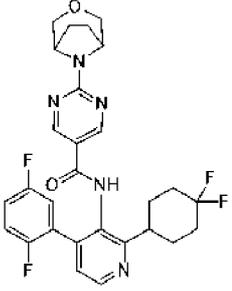
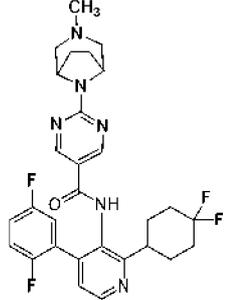
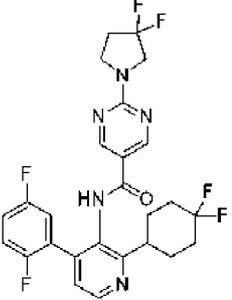
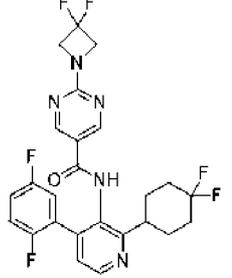
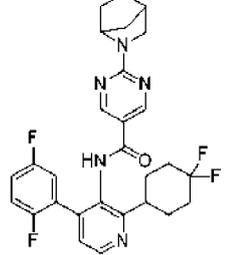
Номер	Структура соединения	Название соединения
132		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(1-метилциклобутокс)пиримидин-5-карбоксамид
133		2-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)окси)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
134		2-(1-циклопропилэтокс)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
135		2-(циклопропилметокс)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
136		2-((3,3-дифторциклобутил)метокс)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид

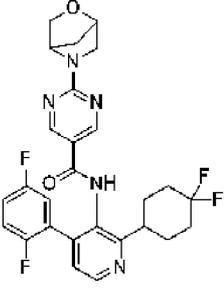
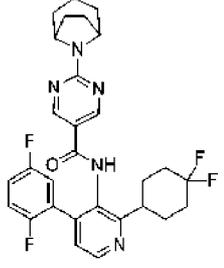
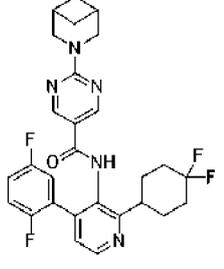
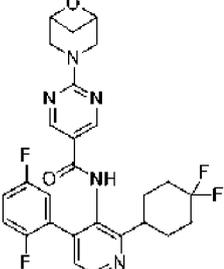
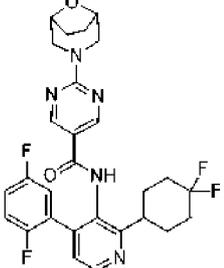
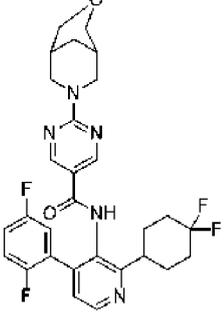
Номер	Структура соединения	Название соединения
137		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((3-метилоксетан-3-ил)метокси)пиримидин-5-карбоксамид
138		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиримидин-5-карбоксамид
139		<i>соль N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-фторэтокси)пиримидин-5-карбоксамид и формиата
140		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-гидроксиэтокси)пиримидин-5-карбоксамид
141		<i>(R)</i> - <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-5-карбоксамид
142		<i>(S)</i> - <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-5-карбоксамид

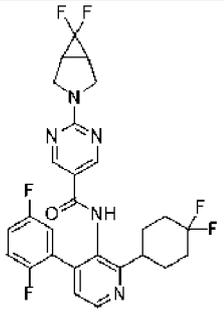
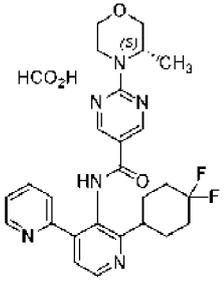
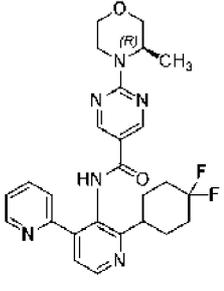
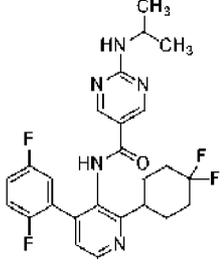
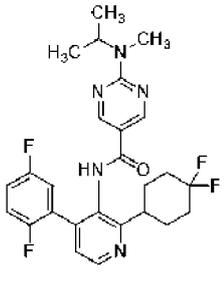
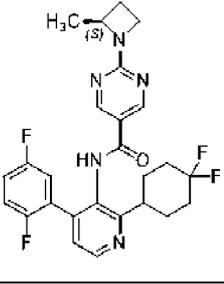
Номер	Структура соединения	Название соединения
143		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(оксетан-2-илметокси)пиримидин-5-карбоксамид
144		<i>(S)</i> - <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-метоксипропокси)пиримидин-5-карбоксамид
145		<i>(R)</i> - <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-метоксипропокси)пиримидин-5-карбоксамид
146		<i>(R)</i> - <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((1-метоксипропан-2-ил)окси)пиримидин-5-карбоксамид
147		2-(трет-бутоксид)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
148		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((3-метилоксетан-3-ил)окси)пиримидин-5-карбоксамид

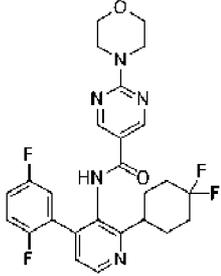
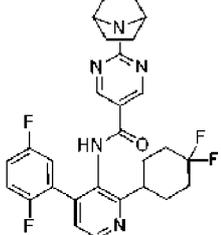
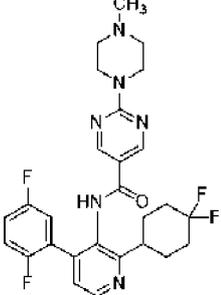
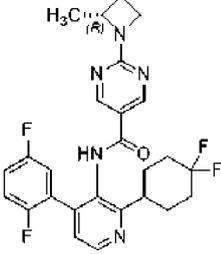
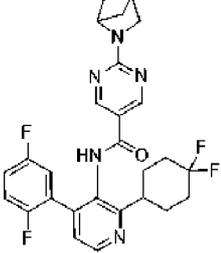
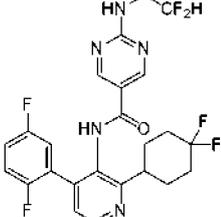
Номер	Структура соединения	Название соединения
149		2-(циклопропилметокси)- <i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид
150		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-((1 <i>r</i> ,3 <i>r</i> )-3-фторциклобутокси)пиримидин-5-карбоксамид
151		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-(1-метилциклобутокси)пиримидин-5-карбоксамид
152		2-(1-циклопропилэтоксид)- <i>N</i> -(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
153		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-метоксиэтоксид)пиримидин-5-карбоксамид
154		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((1-метоксипропан-2-ил)окси)пиримидин-5-карбоксамид

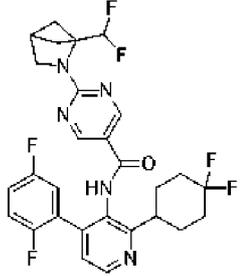
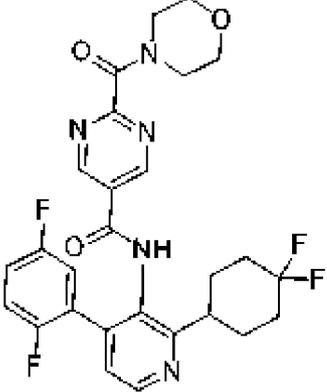
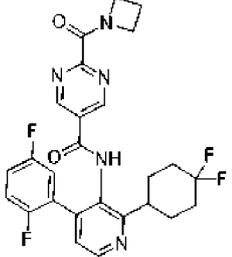
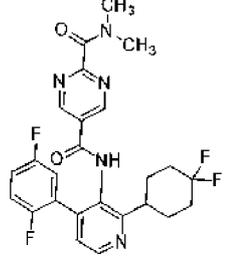
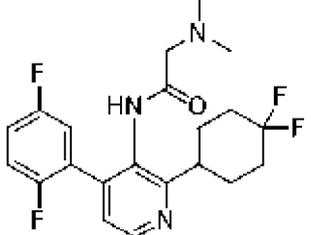
Номер	Структура соединения	Название соединения
155		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-(дифторметокси)этокси)пиримидин-5-карбоксамид
156		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-(дифторметокси)этокси)пиримидин-5-карбоксамид
157		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид
158		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(метил(оксетан-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксамид

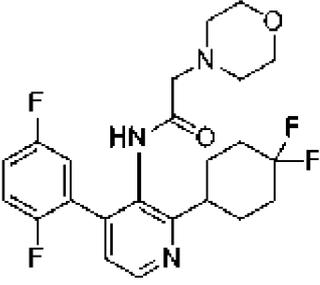
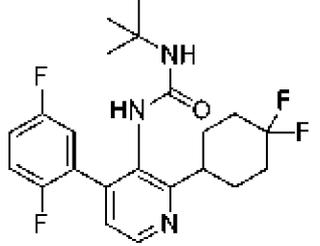
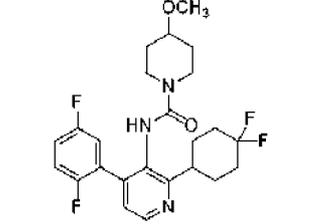
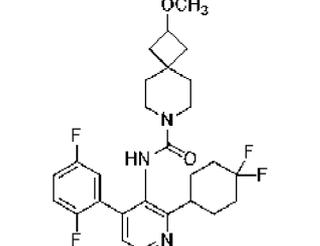
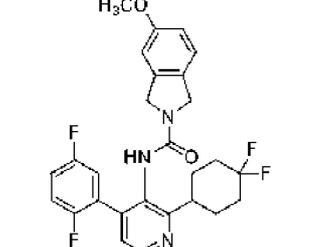
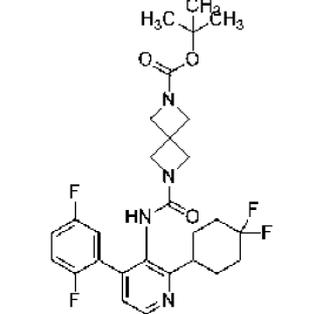
Номер	Структура соединения	Название соединения
159		2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
160		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> )-3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-5-карбоксамид
161		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид
162		2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
163		2-(2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид

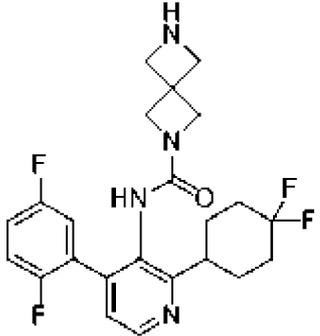
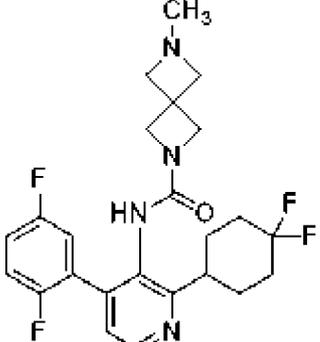
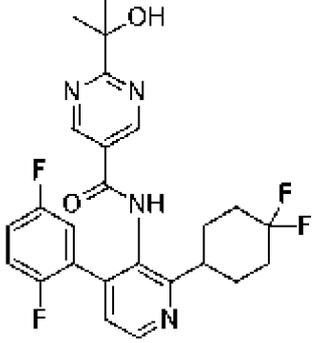
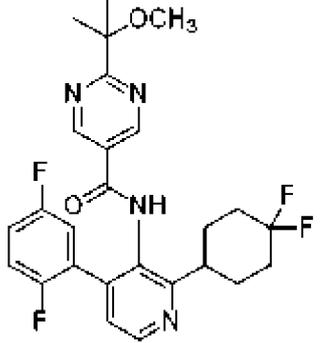
Номер	Структура соединения	Название соединения
164		2-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
165		2-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
166		2-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
167		2-(6-окса-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
168		2-(8-окса-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
169		2-(3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)-N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид

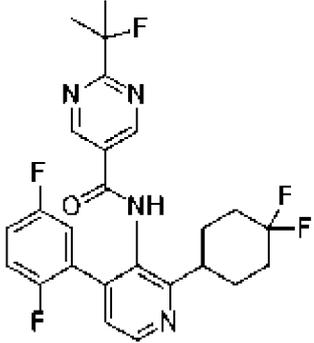
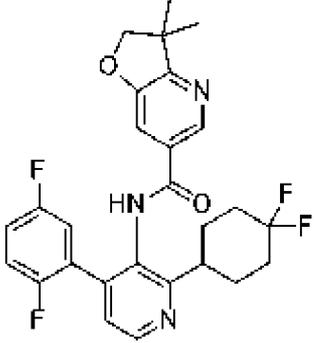
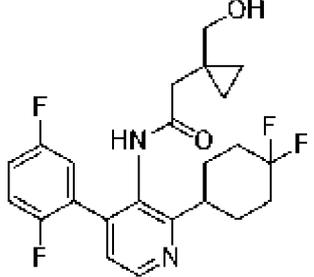
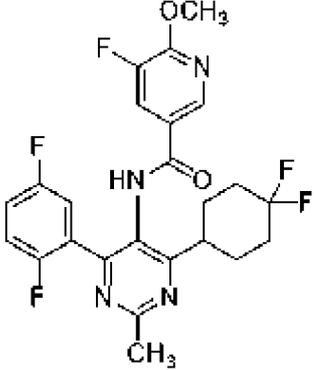
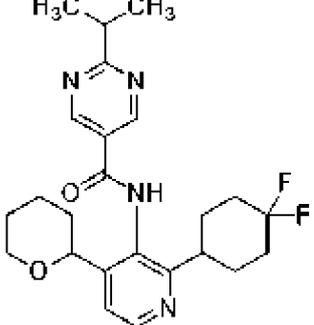
Номер	Структура соединения	Название соединения
170		2-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
171		<i>(S)</i> -N-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-(3-метилморфолино)пиримидин-5-карбоксамидформатная соль
172		<i>(R)</i> -N-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-(3-метилморфолино)пиримидин-5-карбоксамид
173		N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(изопропиламино)пиримидин-5-карбоксамид
174		N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(изопропил(метил)амино)пиримидин-5-карбоксамид
175		<i>(S)</i> -N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-метилазетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид

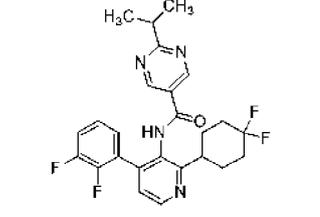
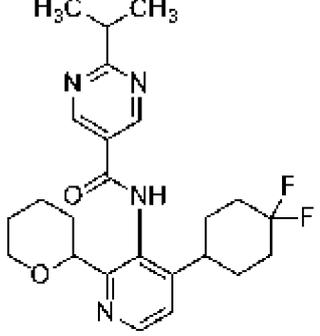
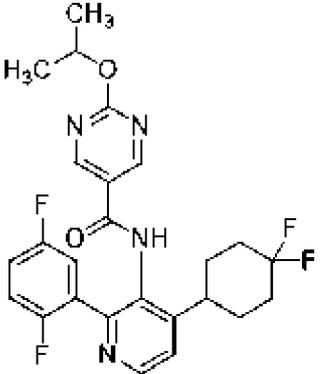
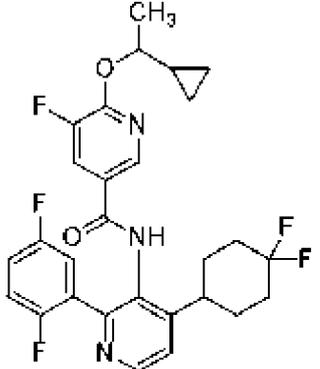
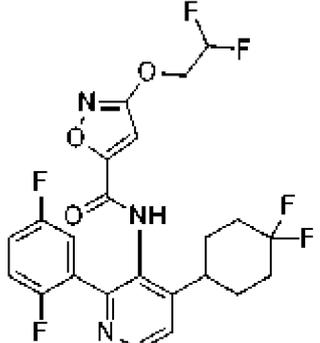
Номер	Структура соединения	Название соединения
176		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-морфолинопиримидин-5-карбоксамид
177		2-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
178		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид
179		<i>(R)</i> - <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-метилазетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид
180		2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
181		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((2,2-дифторэтил)амино)пиримидин-5-карбоксамид

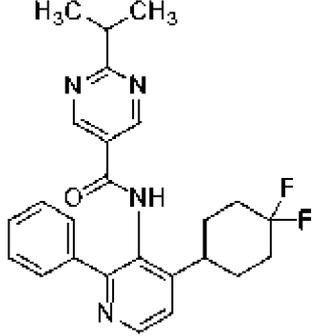
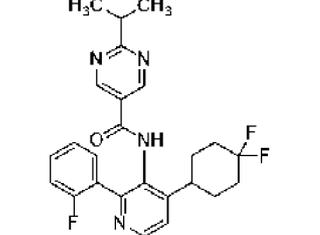
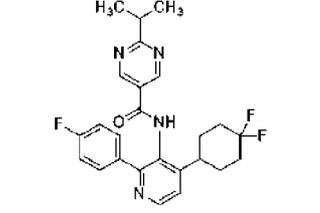
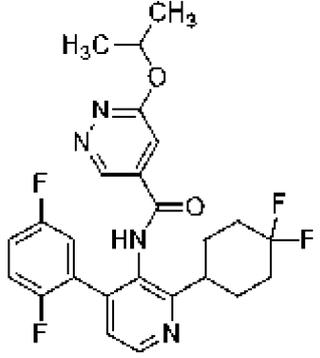
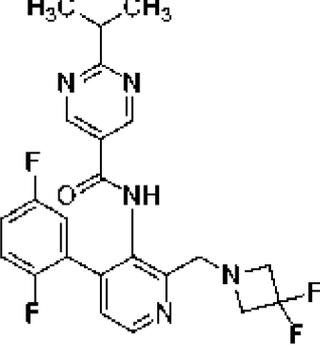
Номер	Структура соединения	Название соединения
182		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(1-(дифторметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид
183		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-карбонил)пиримидин-5-карбоксамид
184		2-(азетидин-1-карбонил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
185		<i>N</i> <sup>5</sup> -[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]- <i>N</i> <sup>2</sup> , <i>N</i> <sup>2</sup> -диметилпиримидин-2,5-дикарбоксамид
186		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(диметиламино)ацетамид

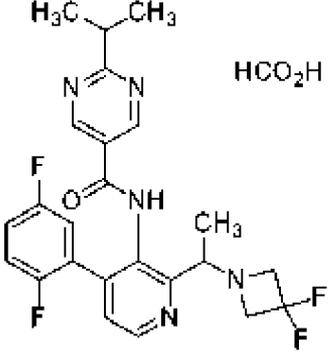
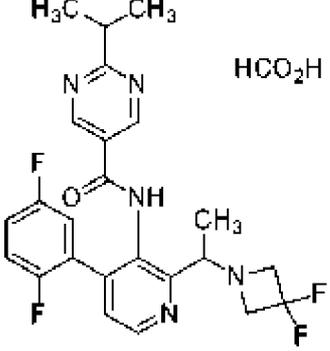
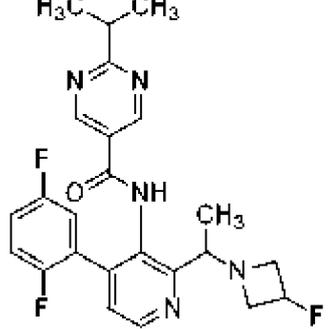
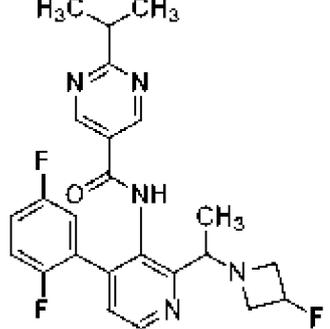
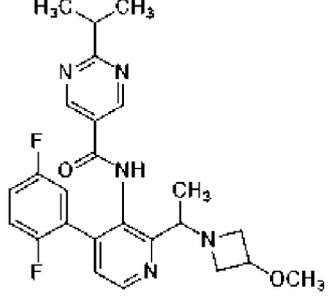
Номер	Структура соединения	Название соединения
187		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-морфолиноацетамид
188		1-( <i>tert</i> -бутил)-3-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)мочевина
189		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксамид
190		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксамид
191		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-метоксиизоиндолин-2-карбоксамид
192		<i>tert</i> -бутил-6-((2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат

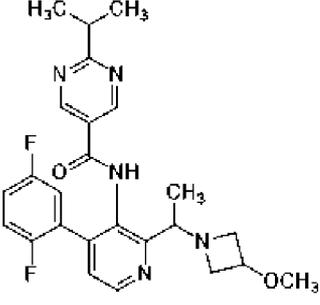
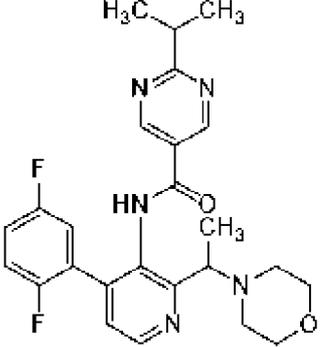
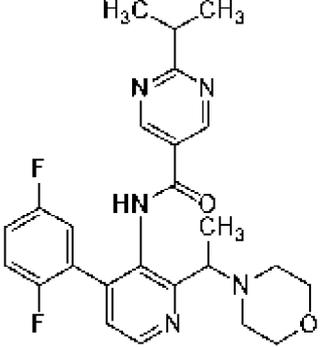
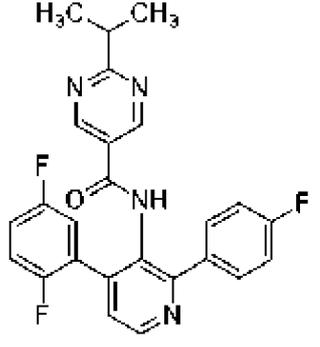
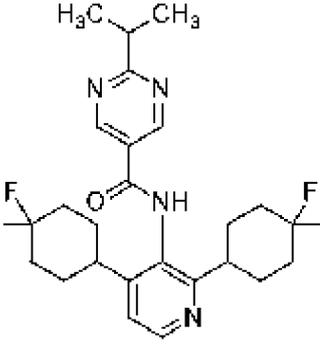
Номер	Структура соединения	Название соединения
193		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2,6-дифторфенил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксамид
194		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-метил-2,6-дифторфенил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксамид
195		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид
196		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-метоксипропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид

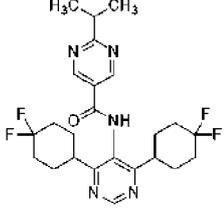
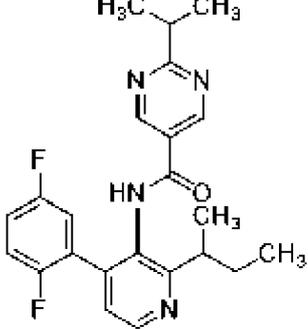
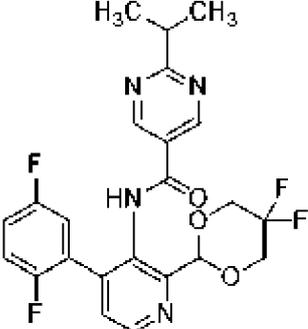
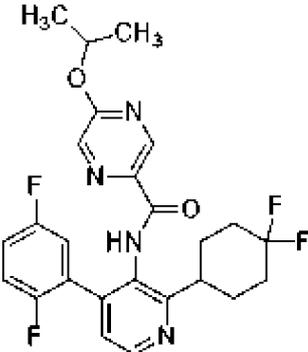
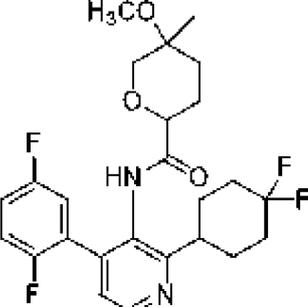
Номер	Структура соединения	Название соединения
197		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид
198		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид
199		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(1-(гидроксиметил)циклопропил)ацетамид
200		<i>N</i> -(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)-2-метилпиримидин-5-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид
201		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

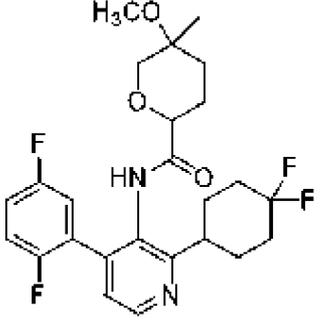
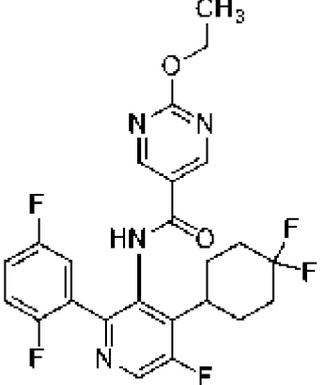
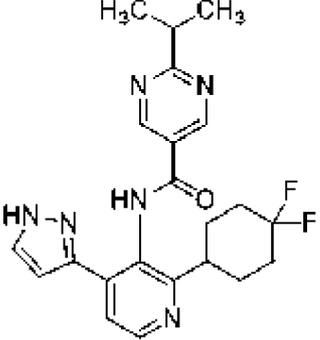
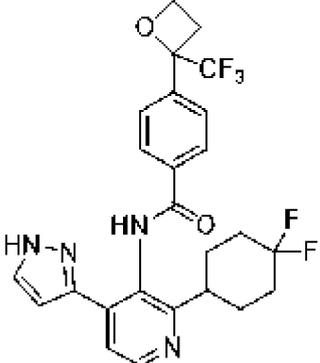
Номер	Структура соединения	Название соединения
202		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,3-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
203		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
204		<i>N</i> -(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид
205		6-(1-циклопропилэтоксид)- <i>N</i> -(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фторникотинамид
206		<i>N</i> -(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-фенилпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

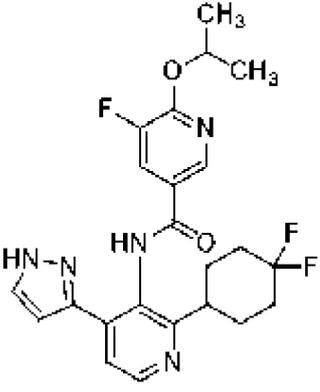
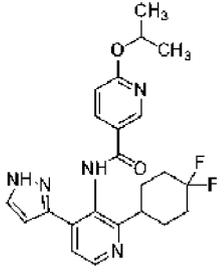
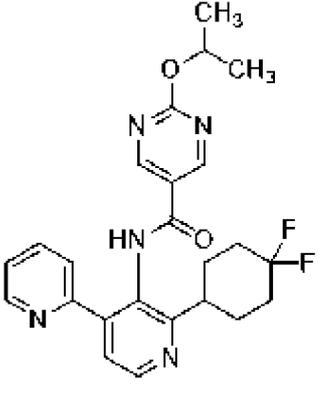
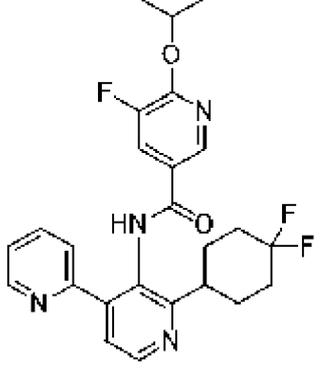
Номер	Структура соединения	Название соединения
207		<p><i>N</i>-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-фенилпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
208		<p><i>N</i>-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
209		<p><i>N</i>-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
210		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-изопропоксипиримидин-4-карбоксамид</p>
211		<p><i>N</i>-(2-((3,3-дифторазаetidин-1-ил)метил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>

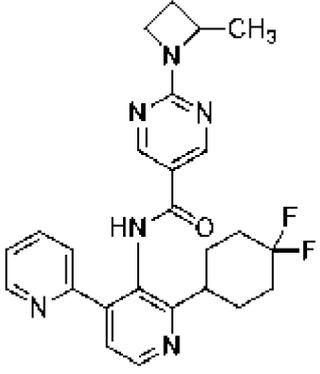
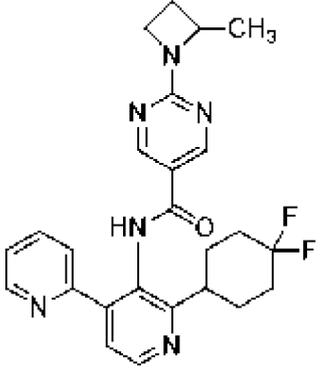
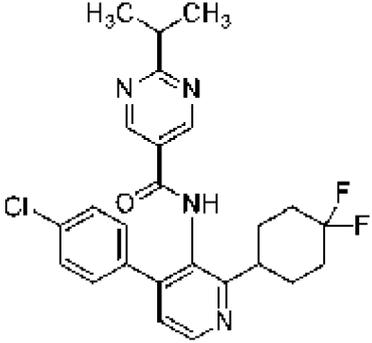
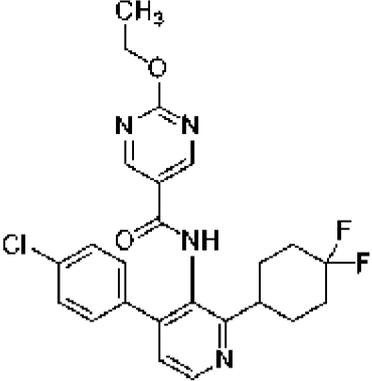
Номер	Структура соединения	Название соединения
212		<p><i>N</i>-(2-(1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидформатная соль</p> <p>P1</p>
213		<p><i>N</i>-(2-(1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидформатная соль</p> <p>P2</p>
214		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(1-(3-фторазетидин-1-ил)этил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
215		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(1-(3-фторазетидин-1-ил)этил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
216		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(1-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>

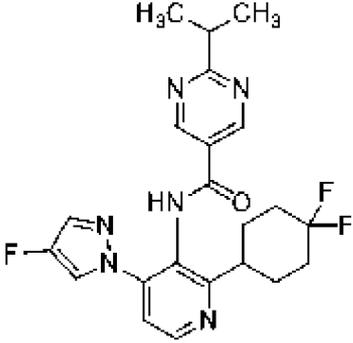
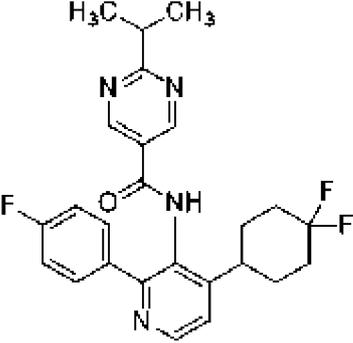
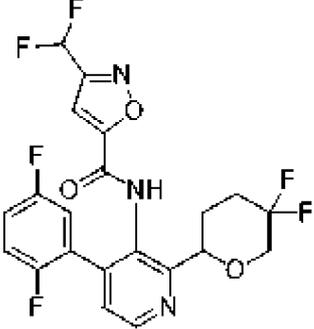
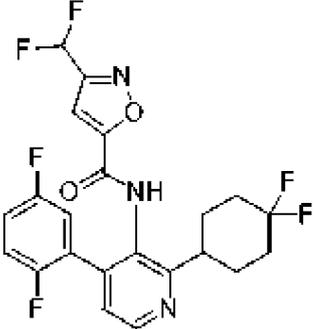
Номер	Структура соединения	Название соединения
217		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(1-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
218		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(1-морфолиноэтил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
219		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(1-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
220		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
221		<p><i>N</i>-(2,4-бис(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>

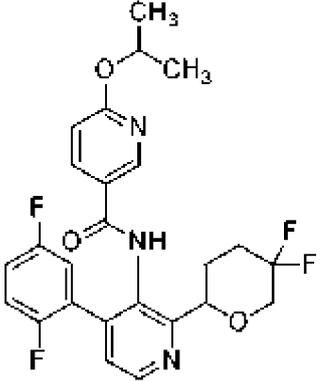
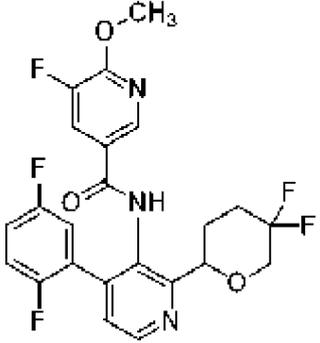
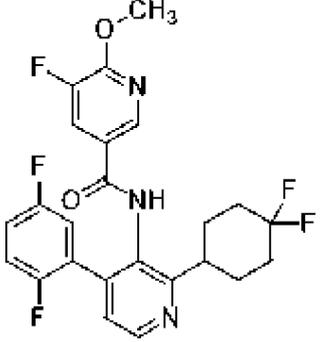
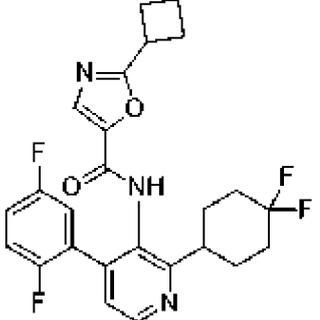
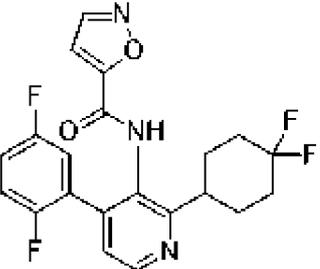
Номер	Структура соединения	Название соединения
222		<p><i>N</i>-(4,6-бис(4,4-дифторциклогексил)- пиридин-5-ил)-2- изопропилпиридин-5-карбоксамид</p>
223		<p><i>N</i>-(2-(втор-бутил)-4-(2,5- дифторфенил)пиридин-3-ил)-2- изопропилпиридин-5-карбоксамид</p>
224		<p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтор-1,3-диоксан-2-ил)-4- (2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2- изопропилпиридин-5-карбоксамид</p>
225		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5- дифторфенил)пиридин-3-ил)-5- изопропоксипиразин-2-карбоксамид</p>
226		<p>транс-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4- (2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5- метокси-5-метилтетрагидро-2Н-пиран-2- карбоксамид P1</p>

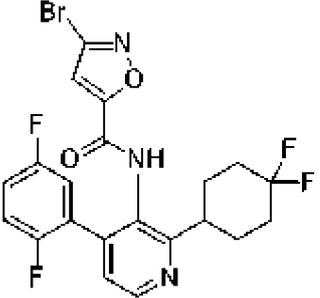
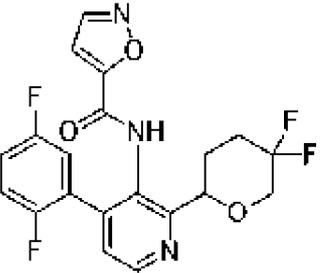
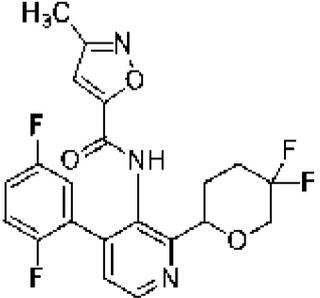
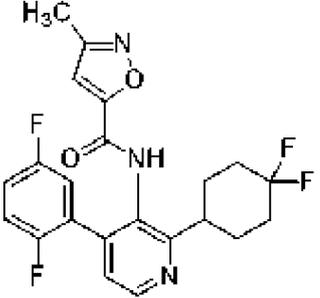
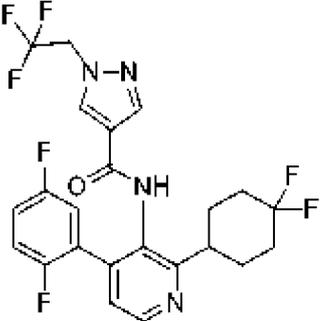
Номер	Структура соединения	Название соединения
227		<p>транс-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-метокси-5-метилтетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид</p> <p>P2</p>
228		<p><i>N</i>-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)-5-фторпиридин-3-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид</p>
229		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
230		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)бензамид</p>

Номер	Структура соединения	Название соединения
231		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
232		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-6-изопропoxиникотинамид
233		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
234		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-изопропoxиникотинамид

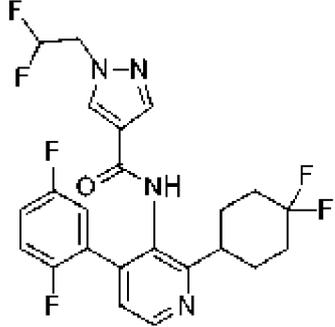
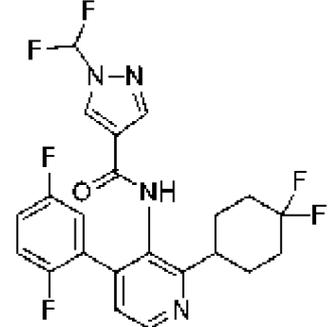
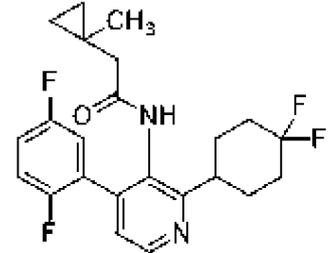
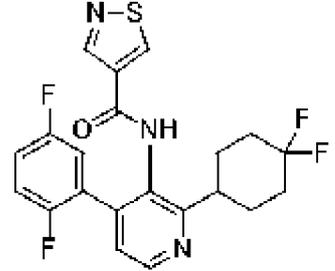
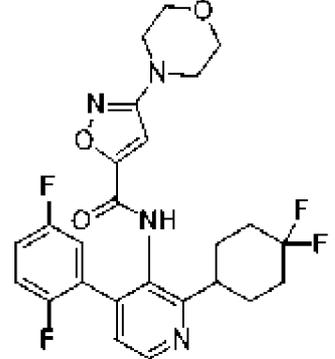
Номер	Структура соединения	Название соединения
235		<p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-(2-метилазетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
236		<p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-(2-метилазетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
237		<p><i>N</i>-(4-(4-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
238		<p><i>N</i>-(4-(4-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>

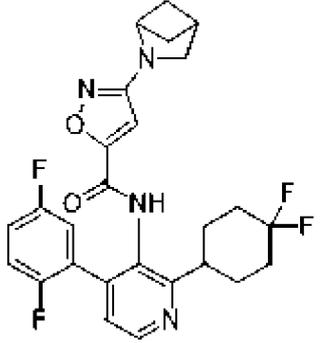
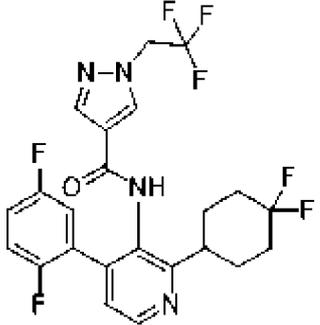
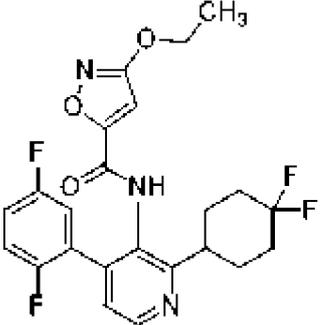
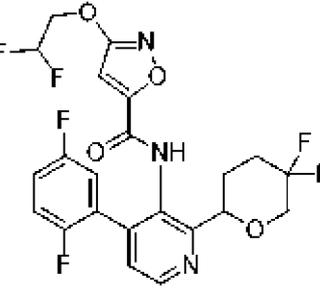
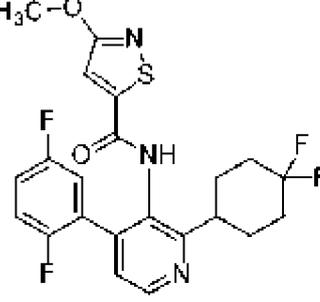
Номер	Структура соединения	Название соединения
239		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
240		<i>N</i> -(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
241		<i>рац</i> -3-(дифторметил)- <i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид
242		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(дифторметил)изоксазол-5-карбоксамид

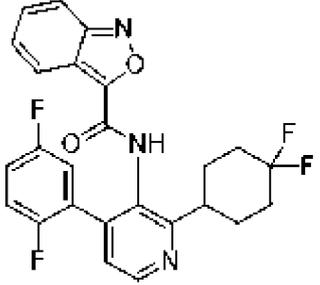
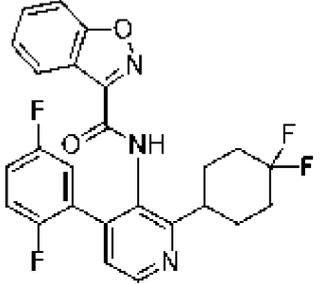
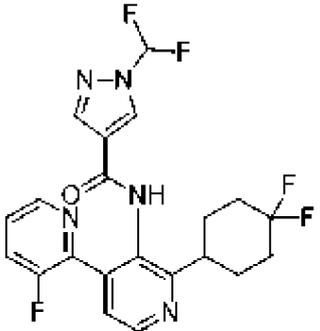
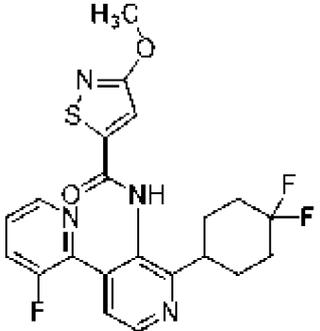
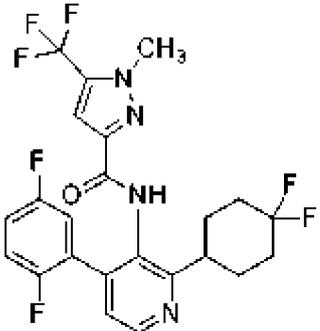
Номер	Структура соединения	Название соединения
243		<p><i>rac</i>-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-6-изопропоксиникотинамид</p>
244		<p><i>rac</i>-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид</p>
245		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид</p>
246		<p>2-циклобутил-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)оксазол-5-карбоксамид</p>
247		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>

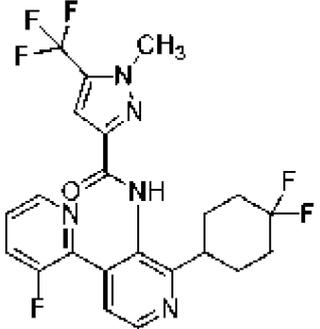
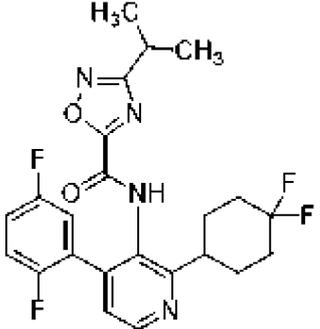
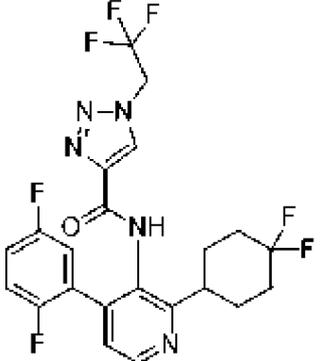
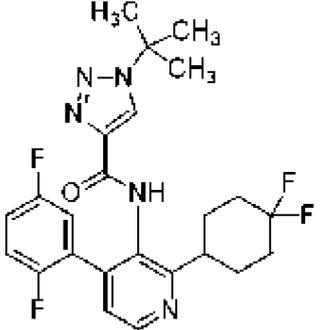
Номер	Структура соединения	Название соединения
248		3-бром- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид
249		<i>rac</i> - <i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид
250		<i>rac</i> - <i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-3-метилизоксазол-5-карбоксамид
251		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метилизоксазол-5-карбоксамид
252		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид

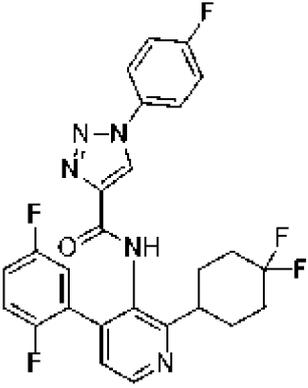
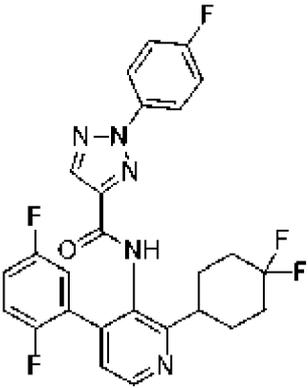
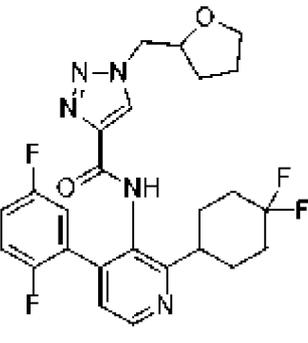
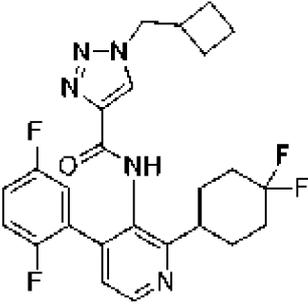
Номер	Структура соединения	Название соединения
253		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-(дифторметил)пиримидин-5-карбоксамид
254		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-3-(дифторметил)изоксазол-5-карбоксамид
255		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-изопропилизоксазол-5-карбоксамид
256		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-изопропоксиизоксазол-5-карбоксамид
257		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-5-карбоксамид

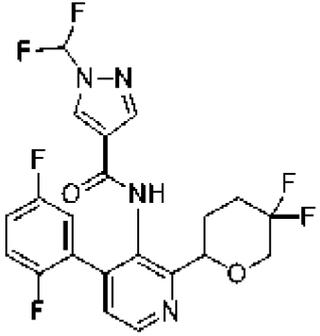
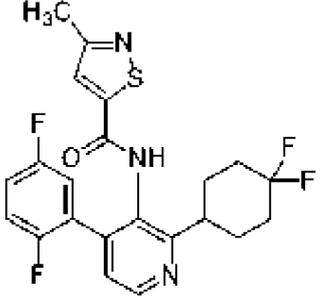
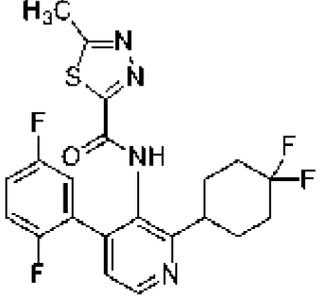
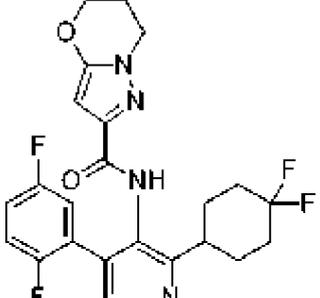
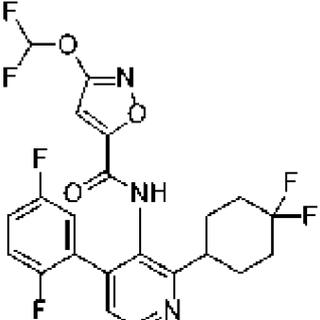
Номер	Структура соединения	Название соединения
258		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид
259		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(дифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид
260		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамид
261		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)изотиазол-4-карбоксамид
262		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-морфолиноизоксазол-5-карбоксамид

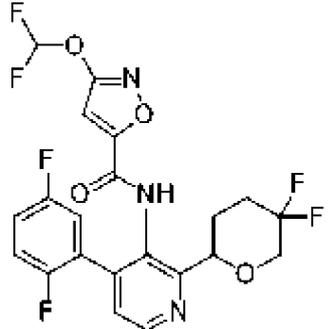
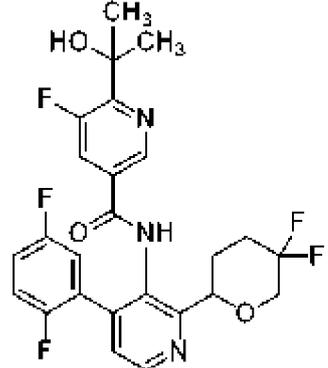
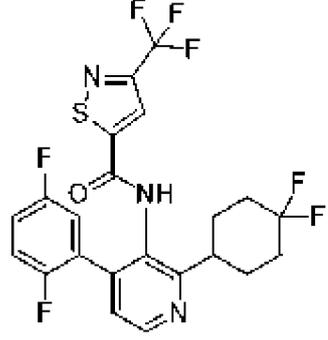
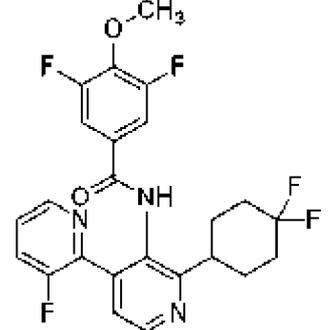
Номер	Структура соединения	Название соединения
263		3-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид
264		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид
265		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-этоксиизоксазол-5-карбоксамид
266		<i>rac</i> -3-(2,2-дифторэтоксид)- <i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид
267		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксиизотиазол-5-карбоксамид

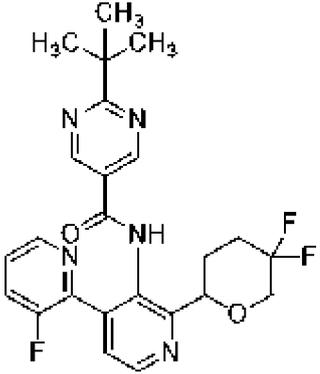
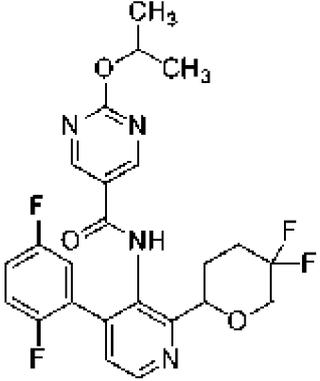
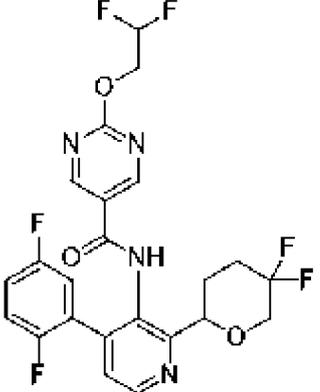
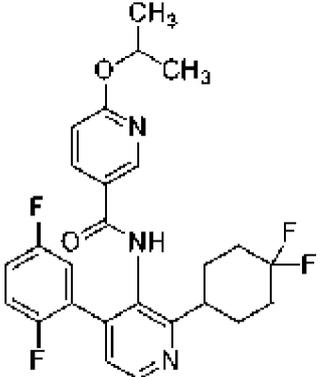
Номер	Структура соединения	Название соединения
268		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)бензо[с]изоксазол-3-карбоксамид
269		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)бензо[д]изоксазол-3-карбоксамид
270		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-1-(дифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид
271		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-3-метоксиизотиазол-5-карбоксамид
272		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-метил-5-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-3-карбоксамид

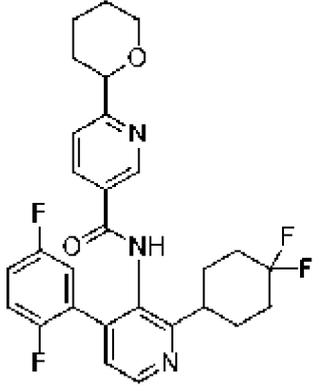
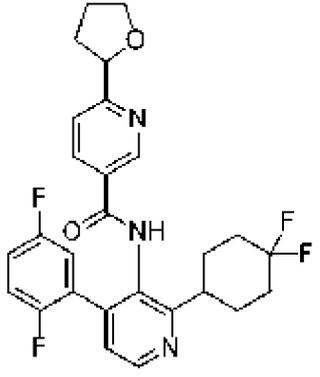
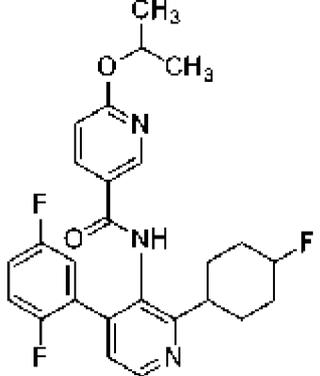
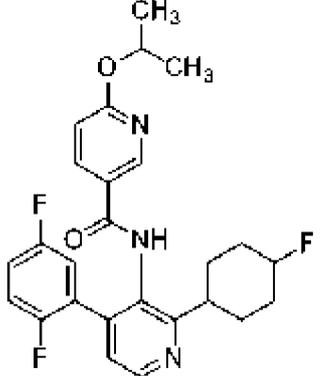
Номер	Структура соединения	Название соединения
273		<p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-1-метил-5-(трифторметил)-1<i>H</i>-пиразол-3-карбоксамид</p>
274		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид</p>
275		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1<i>H</i>-1,2,3-триазол-4-карбоксамид</p>
276		<p>1-(<i>tert</i>-бутил)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1<i>H</i>-1,2,3-триазол-4-карбоксамид</p>

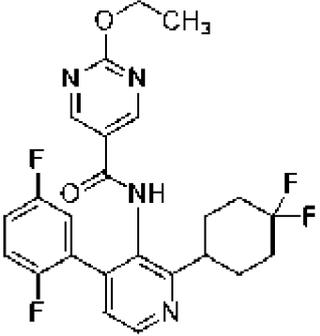
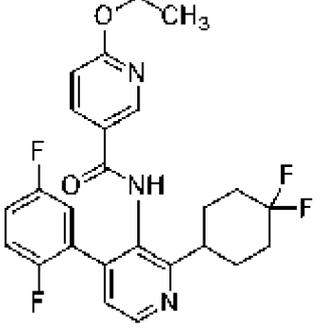
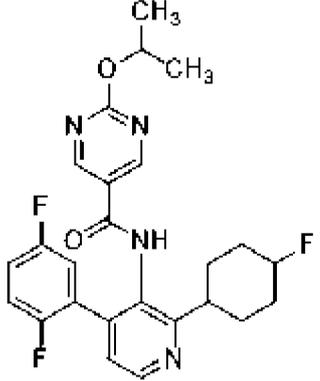
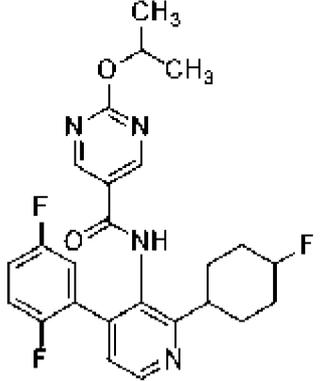
Номер	Структура соединения	Название соединения
277		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-карбоксамид
278		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-карбоксамид
279		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-( <i>rac</i> -тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-карбоксамид
280		1-(циклобутилметил)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1 <i>H</i> -1,2,3-триазол-4-карбоксамид

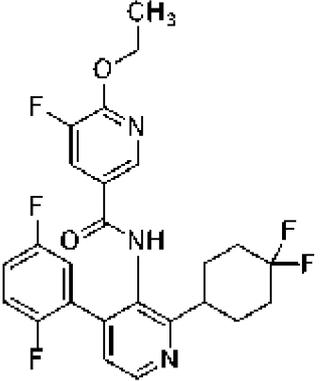
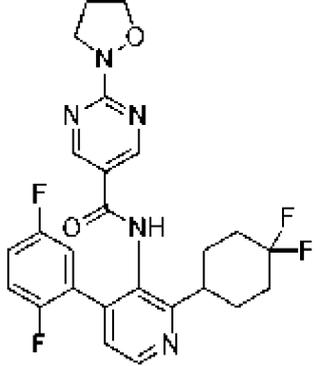
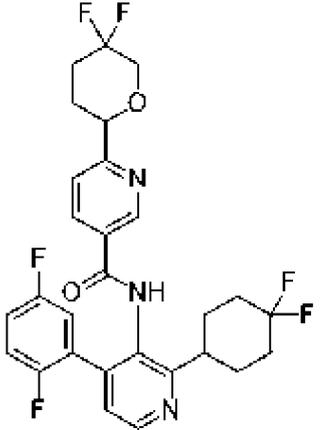
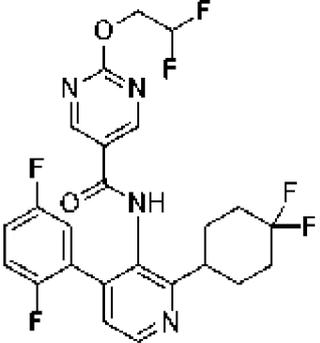
Номер	Структура соединения	Название соединения
281		<p><i>рац</i>-1-(дифторметил)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-карбоксамид</p>
282		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метилизотиазол-5-карбоксамид</p>
283		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид</p>
284		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5<i>H</i>-пиразоло[5,1-<i>b</i>][1,3]оксазин-2-карбоксамид</p>
285		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(дифторметокси)изоксазол-5-карбоксамид</p>

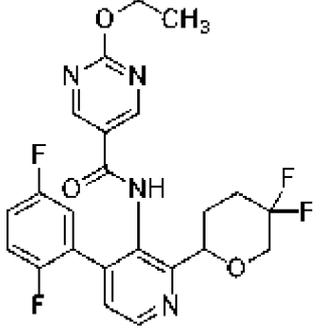
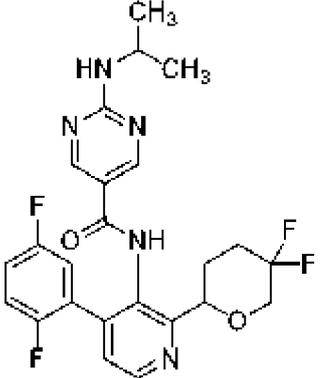
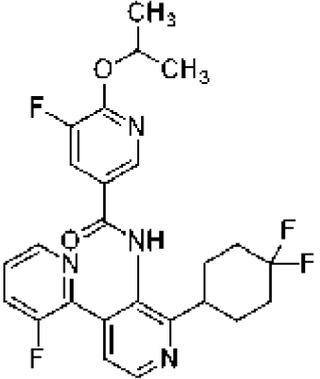
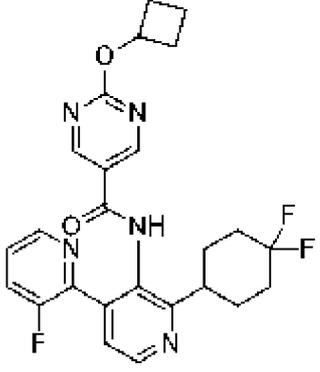
Номер	Структура соединения	Название соединения
286		<p><i>рац</i>-3-(дифторметокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>
287		<p><i>рац</i>-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)никотинамид</p>
288		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)изотиазол-5-карбоксамид</p>
289		<p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-3,5-дифтор-4-метоксибензамид</p>

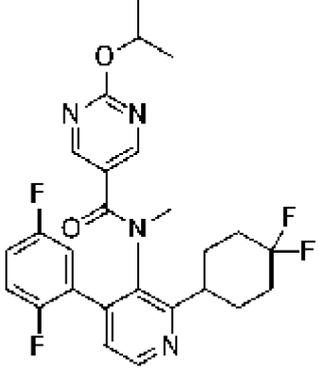
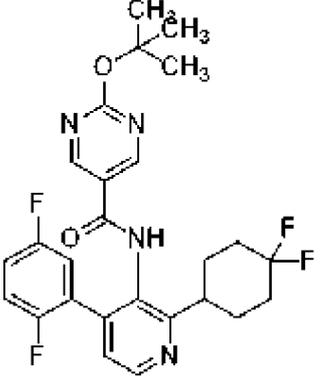
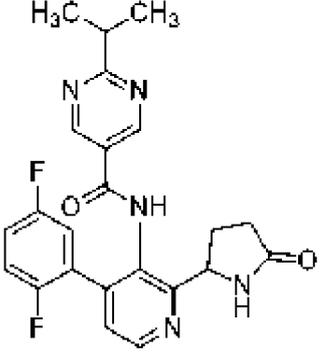
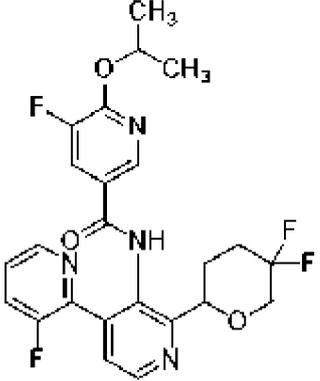
Номер	Структура соединения	Название соединения
290		<p><i>рац</i>-2-(<i>трет</i>-бутил)-<i>N</i>-(2'-(5,5-дифлортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>
291		<p><i>рац</i>-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифлортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид</p>
292		<p><i>рац</i>-2-(2,2-дифторэтокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифлортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>
293		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-изопропоксиникотинамид</p>

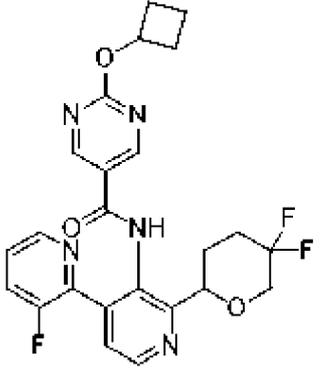
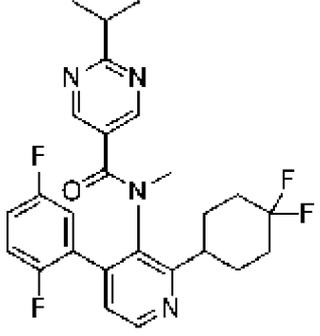
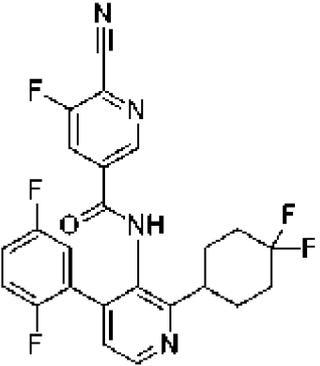
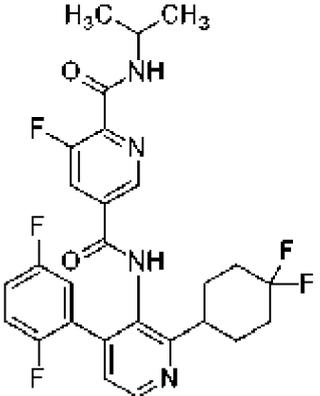
Номер	Структура соединения	Название соединения
294		<p><i>rac</i>-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)никотинамид</p>
295		<p><i>rac</i>-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-(тетрагидрофуран-2-ил)никотинамид</p>
296		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-ил)-6-изопропоксиникотинамид P1</p>
297		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-ил)-6-изопропоксиникотинамид P2</p>

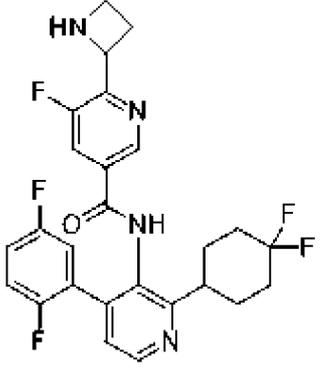
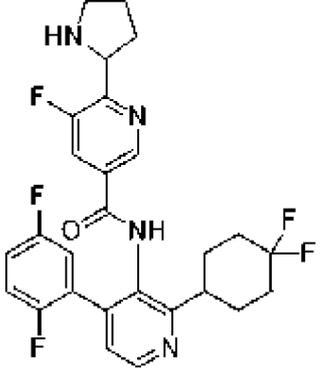
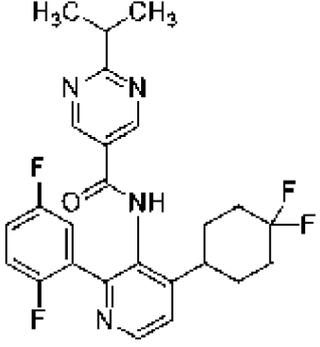
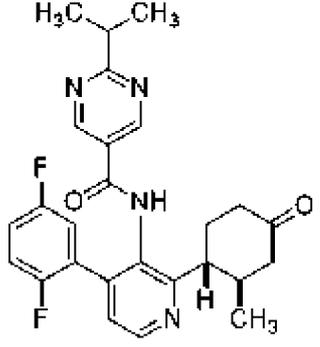
Номер	Структура соединения	Название соединения
298		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид
299		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-этоксиникотинамид
300		<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксиимидин-5-карбоксамид P1
301		<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксиимидин-5-карбоксамид P2

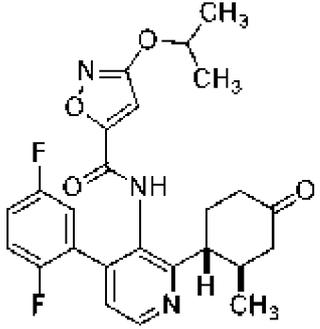
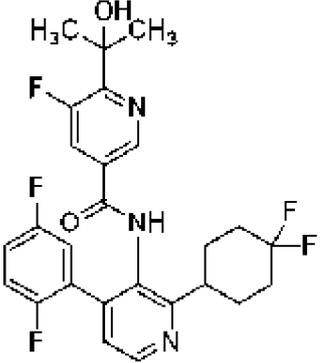
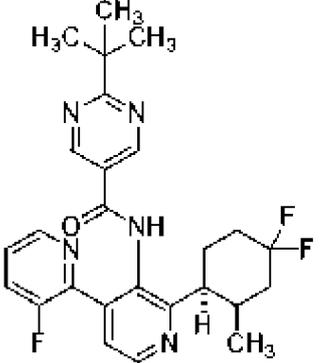
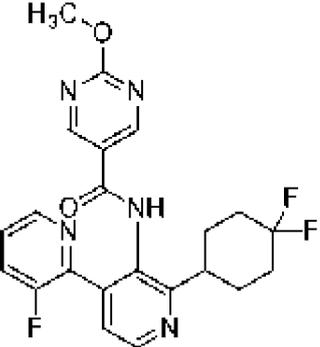
Номер	Структура соединения	Название соединения
302		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-этокси-5-фторникотинамид</p>
303		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(изоксазолидин-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>
304		<p><i>rac</i>-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)никотинамид</p>
305		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-5-карбоксамид</p>

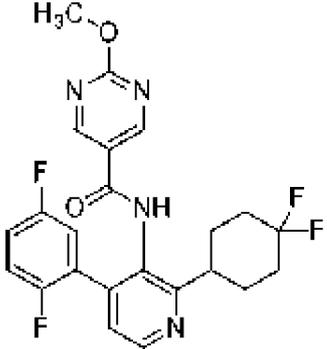
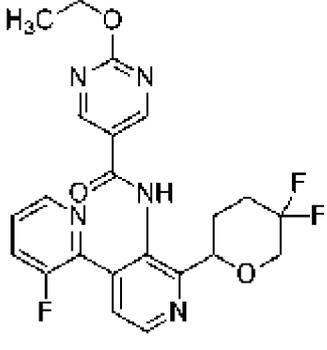
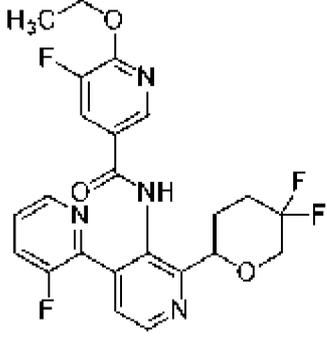
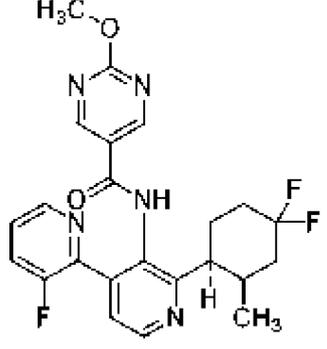
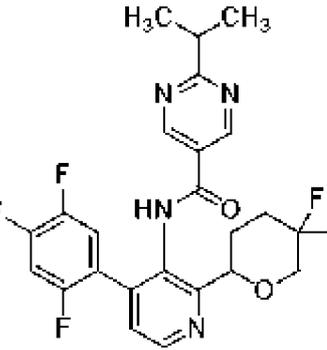
Номер	Структура соединения	Название соединения
306		<p><i>rac</i>-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид</p>
307		<p><i>rac</i>-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-(изопропиламино)пиримидин-5-карбоксамид</p>
308		<p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-изопропоксиникотинамид</p>
309		<p>2-циклобутокси-<i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>

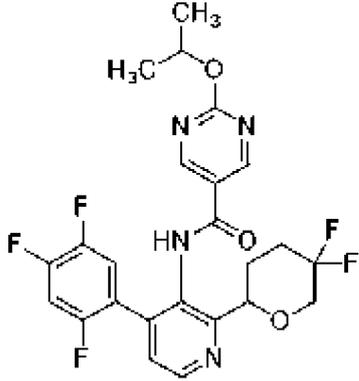
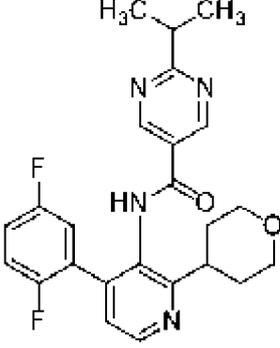
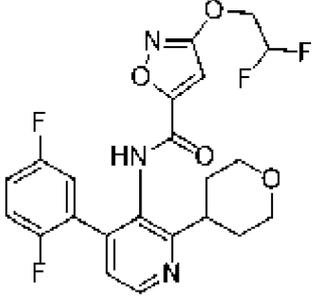
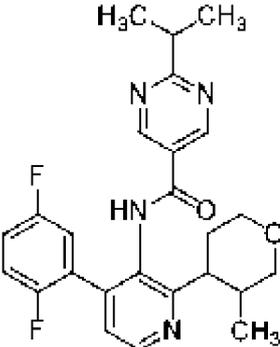
Номер	Структура соединения	Название соединения
310		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропокси- <i>N</i> -метилпиримидин-5-карбоксамид
311		2-( <i>tert</i> -бутокси)- <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид
312		<i>rac</i> - <i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
313		<i>rac</i> - <i>N</i> -(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-изопропоксиникотинамид

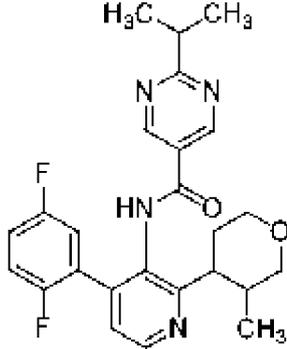
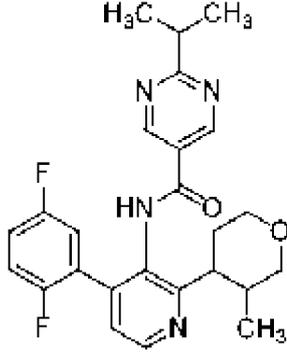
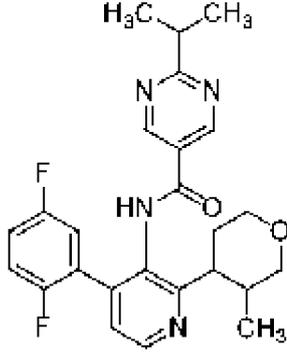
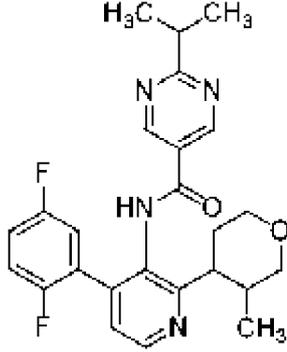
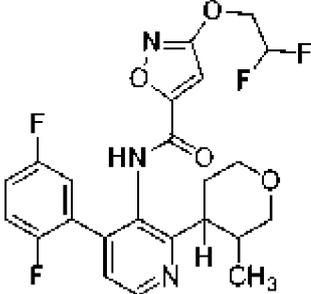
Номер	Структура соединения	Название соединения
314		<p><i>rac</i>-2-циклобутокси-<i>N</i>-(2'-(5,5-дифлортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>
315		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропил-<i>N</i>-метилпиримидин-5-карбоксамид</p>
316		<p>6-циано-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фторникотинамид</p>
317		<p><i>N</i>-5-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-фтор-<i>N</i><sup>2</sup>-изопропилпиридин-2,5-дикарбоксамид</p>

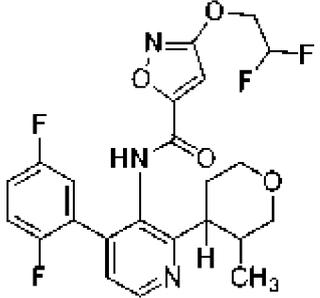
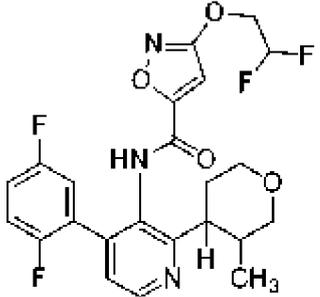
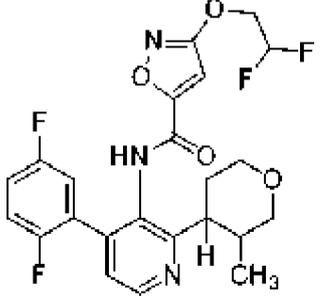
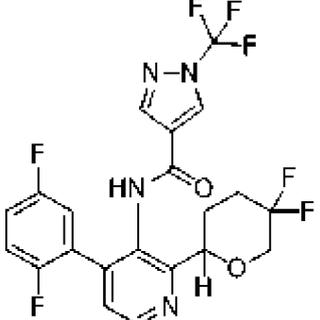
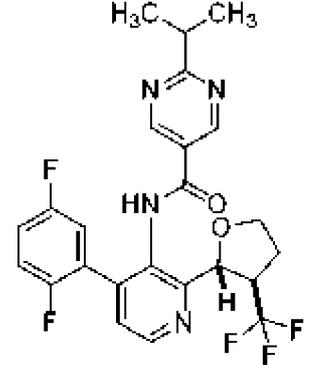
Номер	Структура соединения	Название соединения
318		<p><i>rac</i>-6-(азетидин-2-ил)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фторникотинамид</p>
319		<p><i>соль rac-N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-(пирролидин-2-ил)никотинамида и трифторуксусной кислоты</p>
320		<p><i>N</i>-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
321		<p><i>rac-N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-((анти)-2-метил-4-оксоциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>

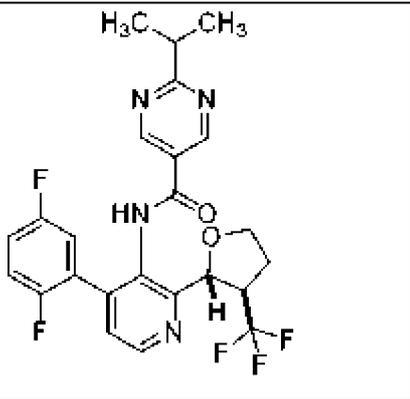
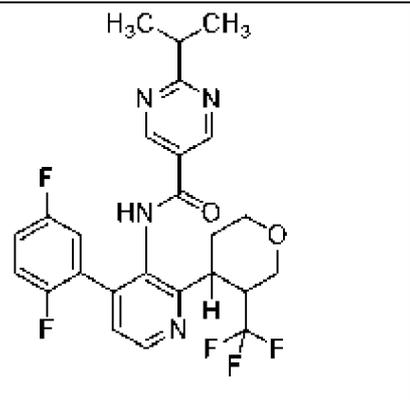
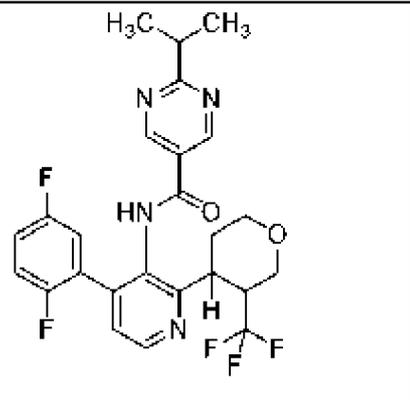
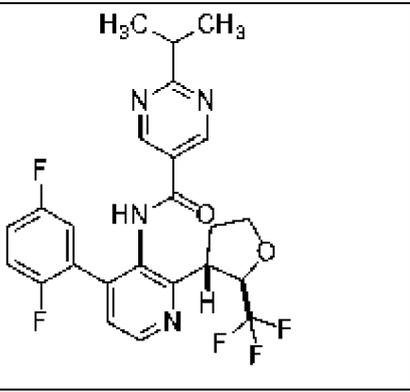
Номер	Структура соединения	Название соединения
322		<i>рац-N-(4-(2,5-дифторфенил)-2-((анти)-2-метил-4-оксоциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</i>
323		<i>N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)никотинамид</i>
324		<i>2-(трет-бутил)-N-(2'-(рац-(син)-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид</i>
325		<i>N-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид</i>

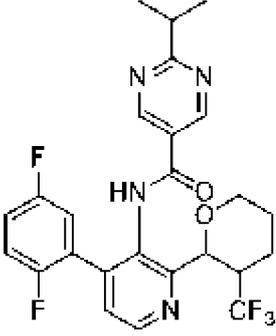
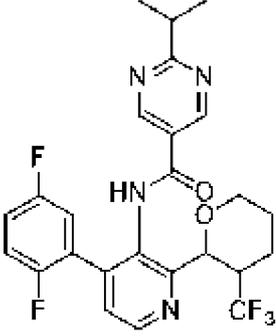
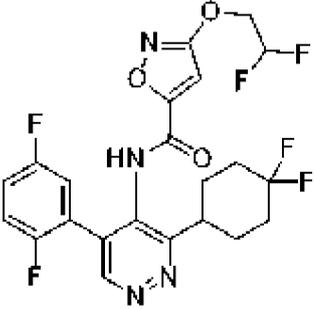
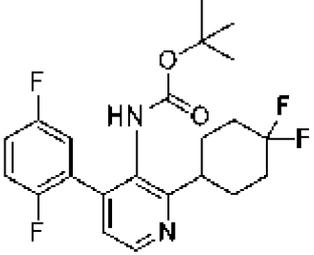
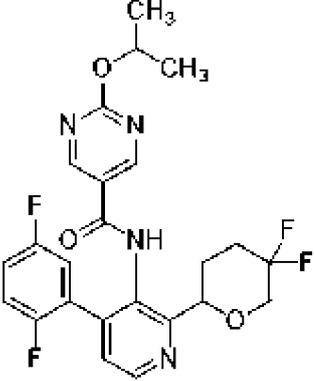
Номер	Структура соединения	Название соединения
326		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид
327		<i>rac</i> - <i>N</i> -(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид
328		<i>rac</i> - <i>N</i> -(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-6-этокси-5-фторникотинамид
329		<i>N</i> -(2'-( <i>rac</i> -( <i>syn</i> )-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид
330		<i>rac</i> - <i>N</i> -(2-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

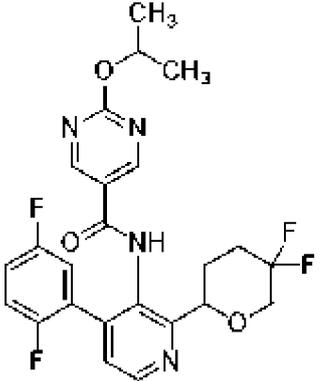
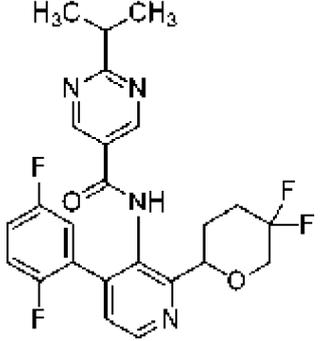
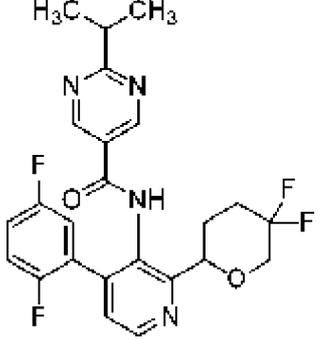
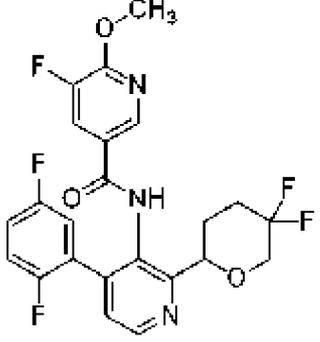
Номер	Структура соединения	Название соединения
331		<i>рац</i> - <i>N</i> -(2-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид
332		<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
333		3-(2,2-дифторэтокси)- <i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид
334		<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-2-((3 <i>S</i> ,4 <i>R</i> )-3-метилтетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (рацемическая смесь)

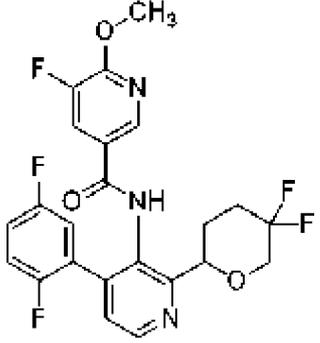
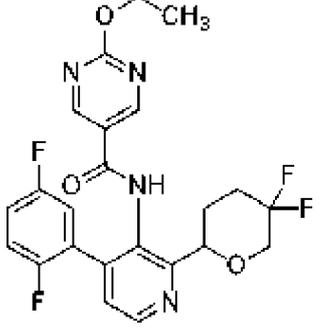
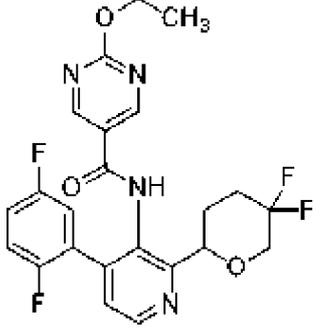
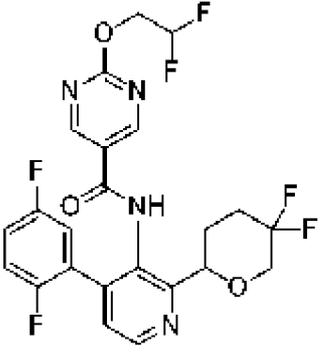
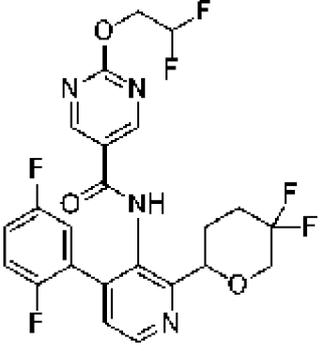
Номер	Структура соединения	Название соединения
335		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-3-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
336		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-3-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
337		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-3-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P3</p>
338		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-((3<i>S</i>,4<i>R</i>)-3-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P4</p>
339		<p>3-(2,2-дифторэтоксид)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-3-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>

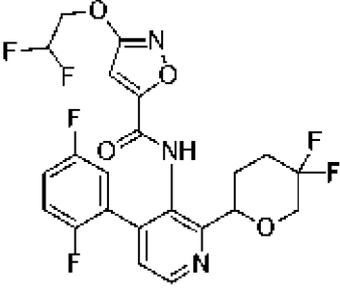
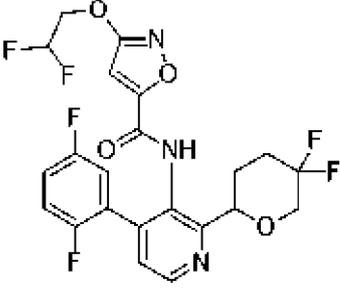
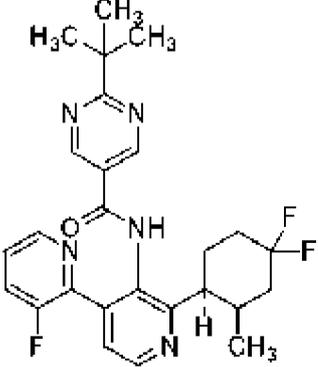
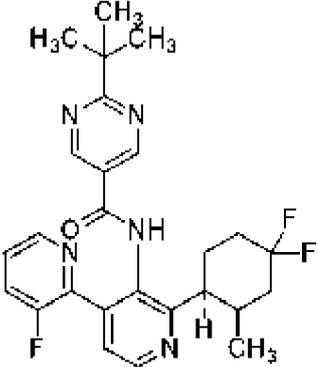
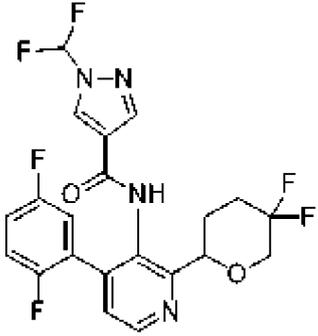
Номер	Структура соединения	Название соединения
340		<p>3-(2,2-дифторэтоксид)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-3-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
341		<p>3-(2,2-дифторэтоксид)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-3-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P3</p>
342		<p>3-(2,2-дифторэтоксид)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-3-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P4</p>
343		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(трифторметил)-1<i>H</i>-пиразол-4-карбоксамид</p> <p>P1</p>
344		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>

Номер	Структура соединения	Название соединения
345		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
346		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-(трифторметил)тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
347		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-(трифторметил)тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
348		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(<i>rac</i>-анти-2-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>

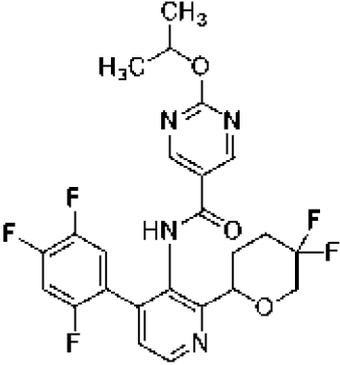
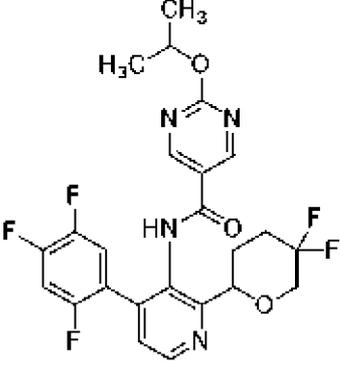
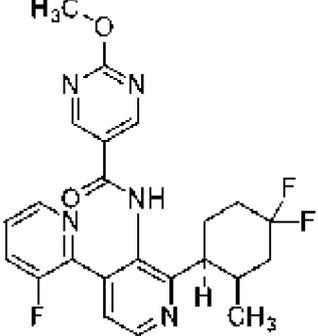
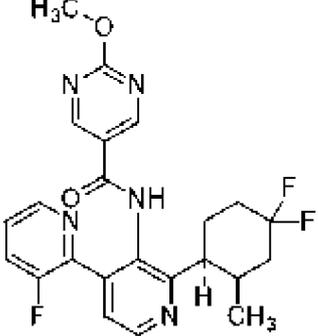
Номер	Структура соединения	Название соединения
349		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-(трифторметил)тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
350		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-(трифторметил)тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
351		<p><i>N</i>-(3-(4,4-дифторциклогексил)-5-(2,5-дифторфенил)пиридазин-4-ил)-3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-5-карбоксамид</p>
352		<p><i>N</i>-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]карбамат</p>
353		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>

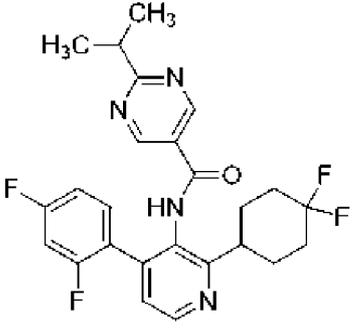
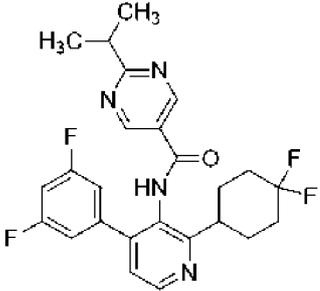
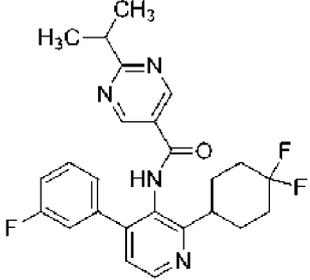
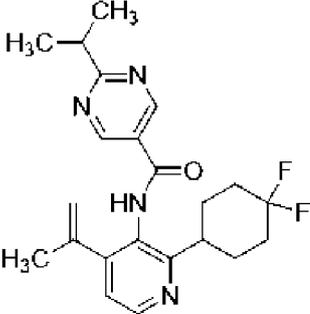
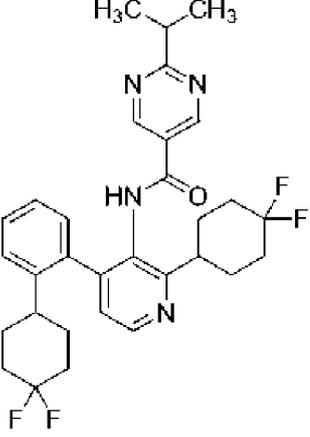
Номер	Структура соединения	Название соединения
354		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
355		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
356		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
357		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид</p> <p>P1</p>

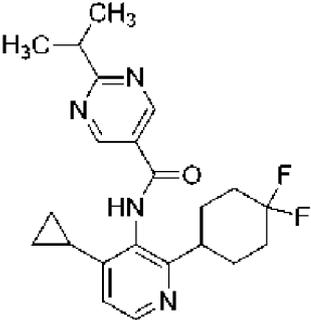
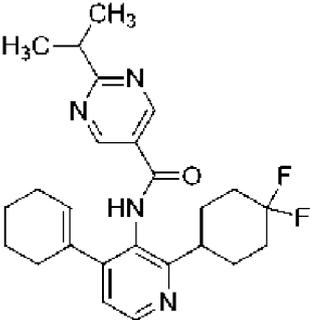
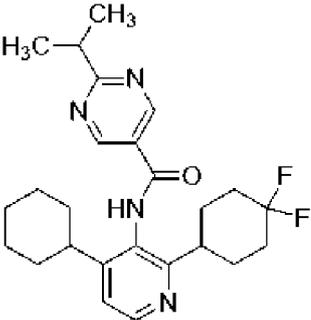
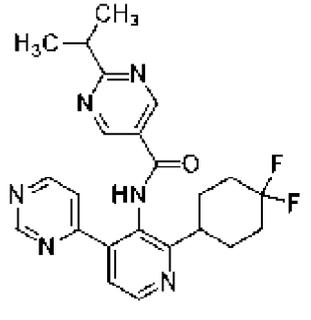
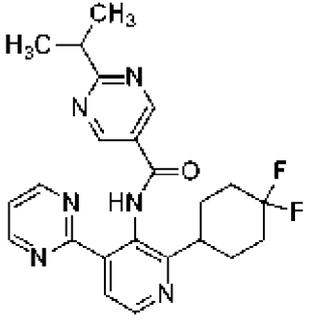
Номер	Структура соединения	Название соединения
358		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид</p> <p>P2</p>
359		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
360		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
361		<p>2-(2,2-дифторэтоксид)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
362		<p>2-(2,2-дифторэтоксид)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>

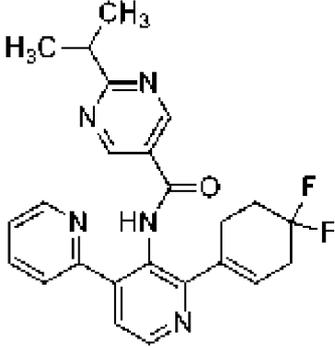
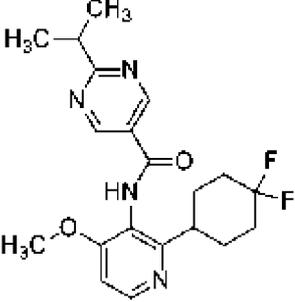
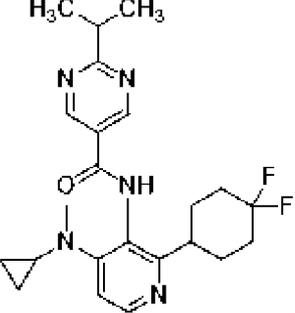
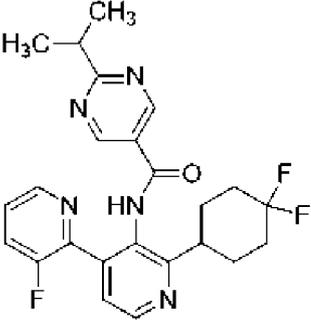
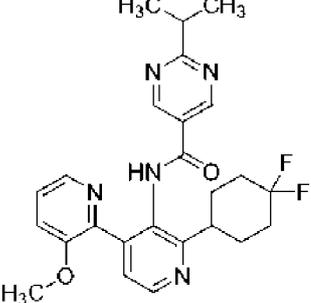
Номер	Структура соединения	Название соединения
363		<p>3-(2,2-дифторэтоксид)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
364		<p>3-(2,2-дифторэтоксид)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
365		<p>2-(<i>трет</i>-бутил)-<i>N</i>-(2'-(<i>син</i>)-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
366		<p>2-(<i>трет</i>-бутил)-<i>N</i>-(2'-(<i>син</i>)-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
367		<p>1-(дифторметил)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-карбоксамид</p> <p>P1</p>

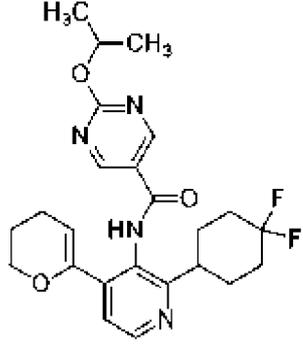
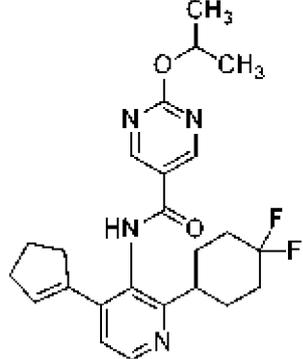
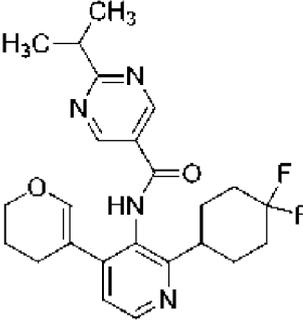
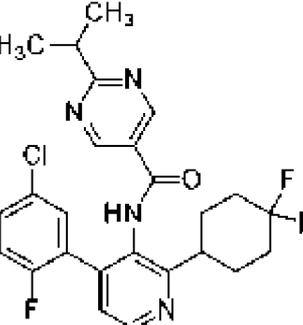
Номер	Структура соединения	Название соединения
368		<p>1-(дифторметил)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-карбоксамид</p> <p>P2</p>
369		<p>3-(дифторметокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
370		<p>3-(дифторметокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
371		<p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
372		<p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>

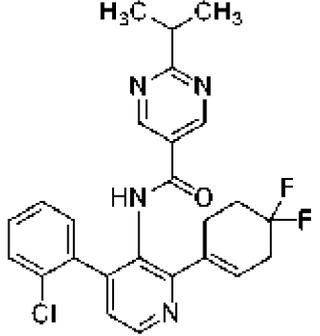
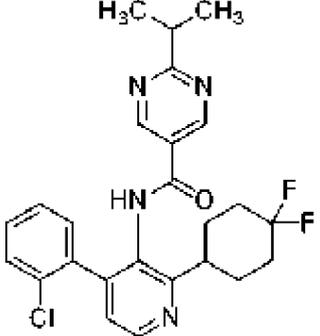
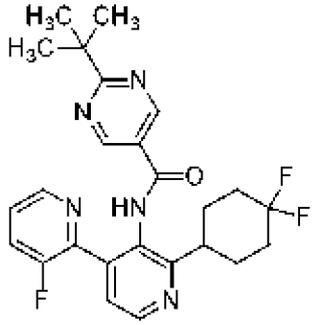
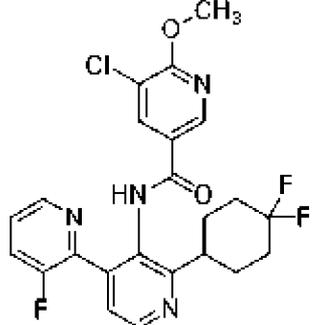
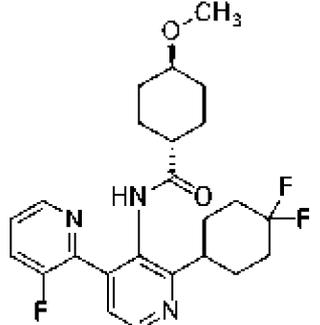
Номер	Структура соединения	Название соединения
373		<p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
374		<p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
375		<p><i>N</i>-(2'-(<i>син</i>)-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
376		<p><i>N</i>-(2'-(<i>син</i>)-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>

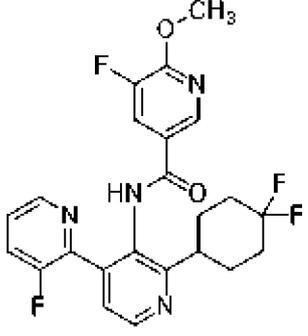
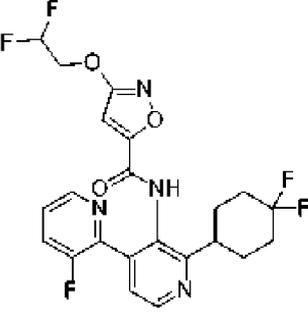
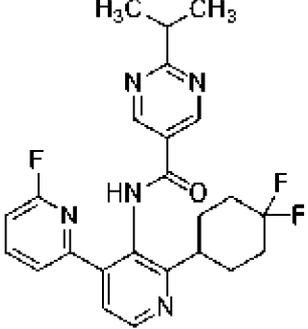
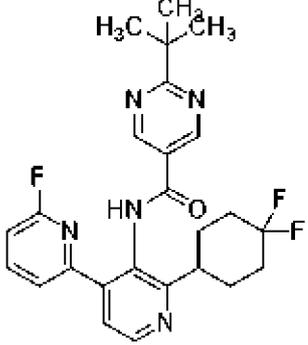
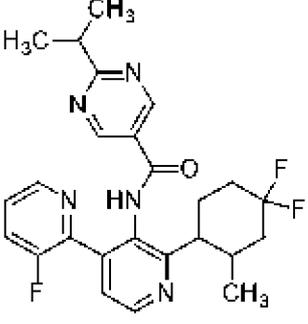
Номер	Структура соединения	Название соединения
377		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
378		<i>N</i> -[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3,5-дифторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
379		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
380		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
381		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-(4,4-дифторциклогексил)фенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

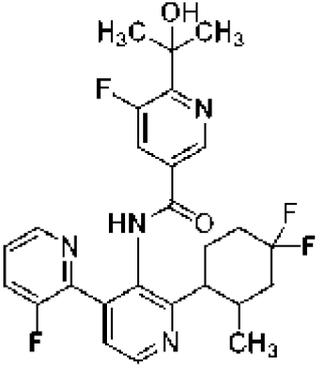
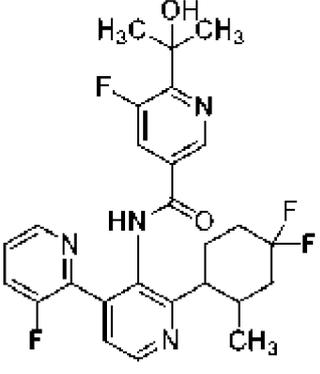
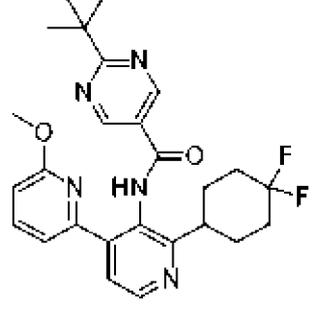
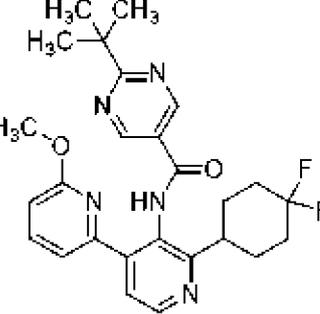
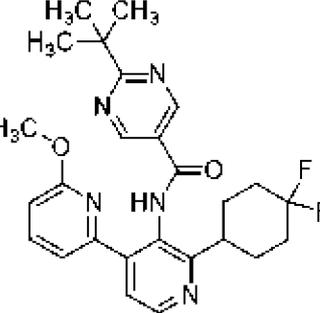
Номер	Структура соединения	Название соединения
382		<p><i>N</i>-(4-циклопропил-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
383		<p><i>N</i>-(4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
384		<p><i>N</i>-(4-циклогексил-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
385		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(пиримидин-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
386		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(пиримидин-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>

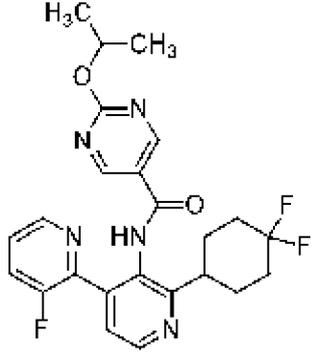
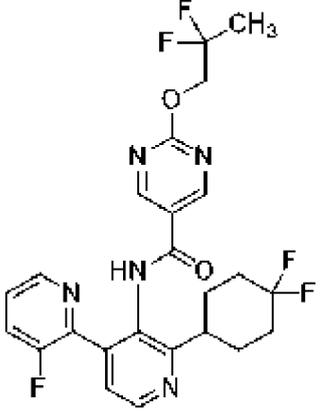
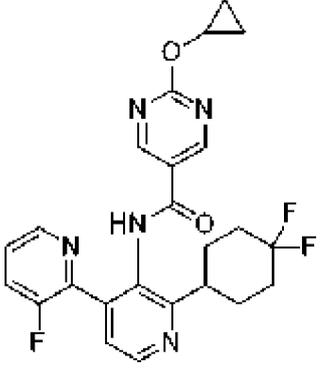
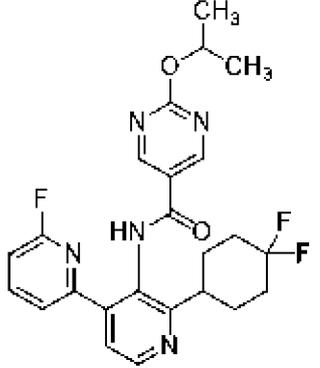
Номер	Структура соединения	Название соединения
387		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
388		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-метоксипиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
389		<i>N</i> -(4-(циклопропил(метил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
390		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
391		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-метокси-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

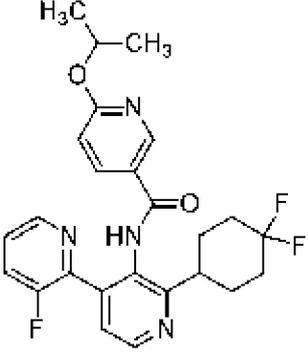
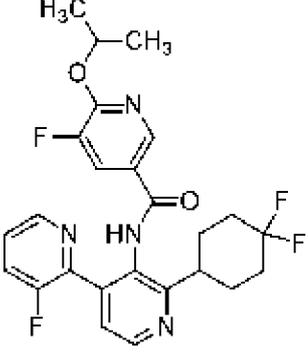
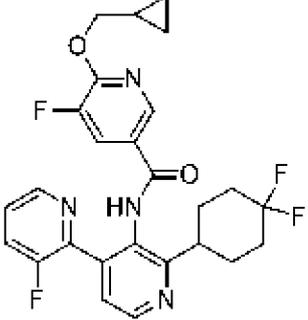
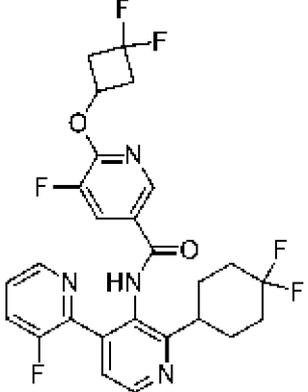
Номер	Структура соединения	Название соединения
392		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3,4-дигидро-2<i>H</i>-пиран-6-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксиимидин-5-карбоксамид</p>
393		<p><i>N</i>-(4-(циклопент-1-ен-1-ил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксиимидин-5-карбоксамид</p>
394		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3,4-дигидро-2<i>H</i>-пиран-5-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилимидин-5-карбоксамид</p>
395		<p><i>N</i>-(4-(5-хлор-2-фторфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилимидин-5-карбоксамид</p>

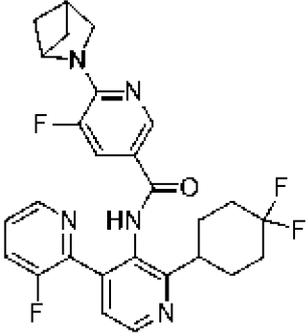
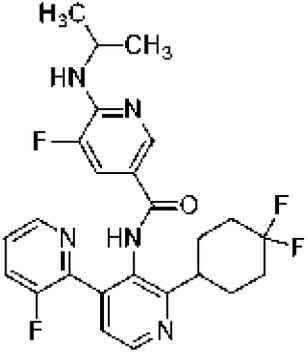
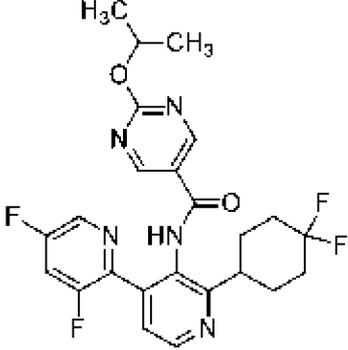
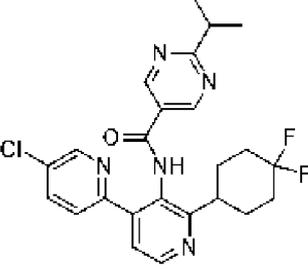
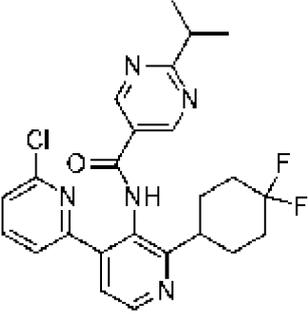
Номер	Структура соединения	Название соединения
396		<p><i>N</i>-(4-(2-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
397		<p><i>N</i>-(4-(2-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
398		<p>2-(<i>tert</i>-бутил)-<i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>
399		<p>5-хлор-<i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-6-метоксиникотинамид</p>
400		<p>(<i>анти</i>)-<i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-4-метоксициклогексан-1-карбоксамид</p>

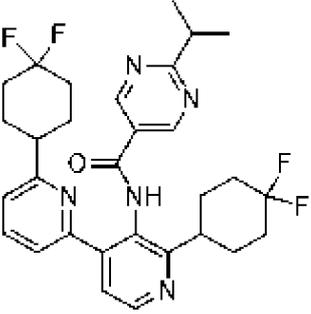
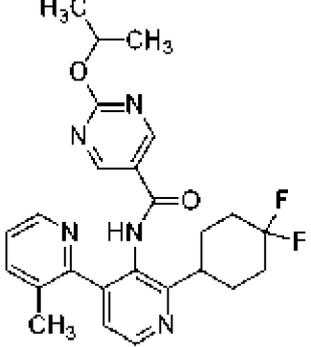
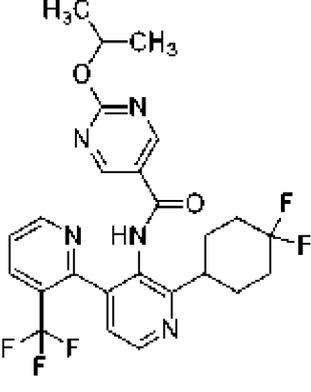
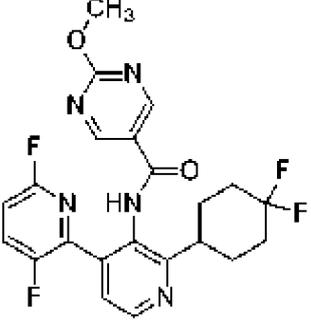
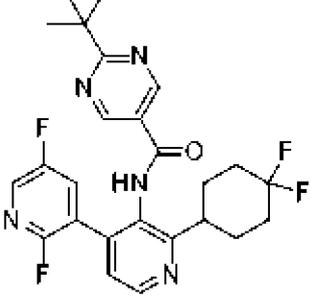
Номер	Структура соединения	Название соединения
401		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид
402		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-5-карбоксамид
403		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-6-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
404		2-( <i>трет</i> -бутил)- <i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-6-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид
405		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

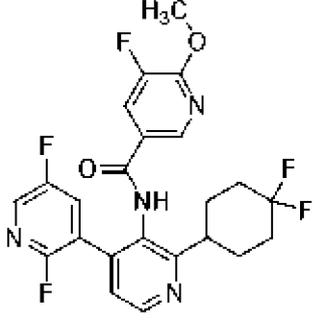
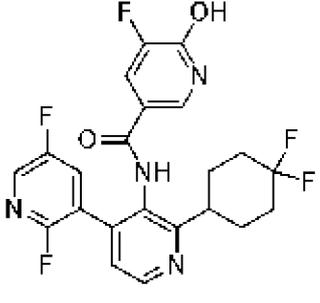
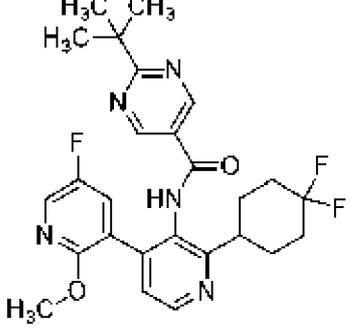
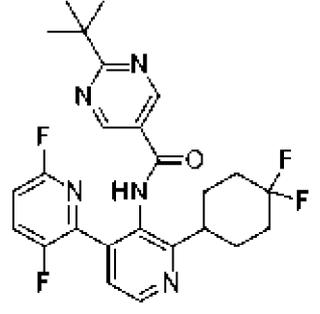
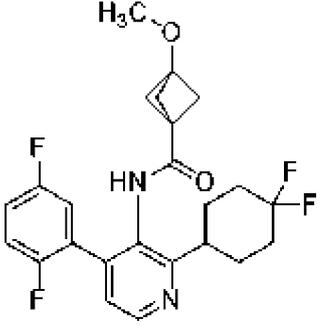
Номер	Структура соединения	Название соединения
406		<p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)никотинамид</p> <p>D1</p>
407		<p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)никотинамид</p> <p>D2</p>
408		<p>2-(<i>tert</i>-бутил)-<i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-6-метокси-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>
409		<p>6-(3,3-дифторциклобутоксид)-<i>N</i>-(2'-(5,5-дифлортетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фторникотинамид</p> <p>P1</p>
410		<p>6-(3,3-дифторциклобутоксид)-<i>N</i>-(2'-(5,5-дифлортетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фторникотинамид</p> <p>P2</p>

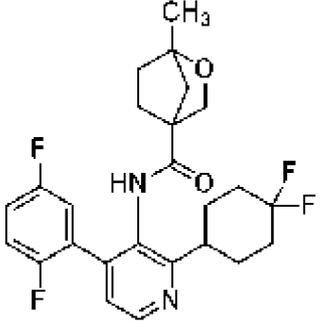
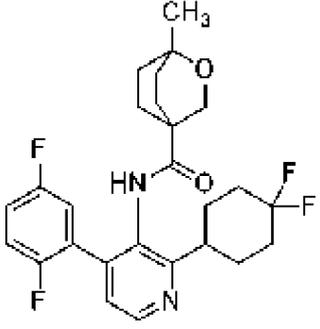
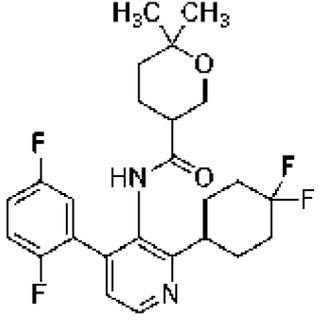
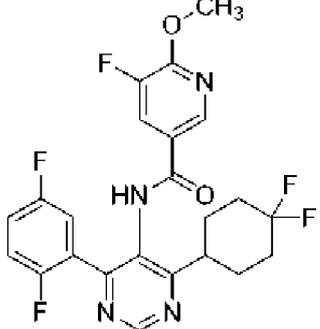
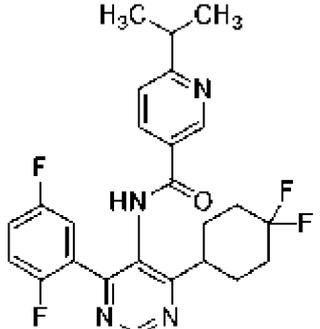
Номер	Структура соединения	Название соединения
411		<p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропоксиимидазин-5-карбоксамид</p>
412		<p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-(2,2-дифторпропокси)имидазин-5-карбоксамид</p>
413		<p>2-циклопропокси-<i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)имидазин-5-карбоксамид</p>
414		<p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-6-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропоксиимидазин-5-карбоксамид</p>

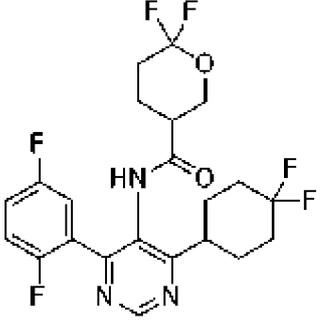
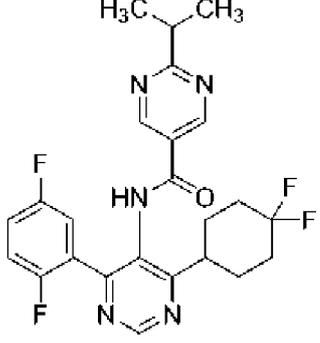
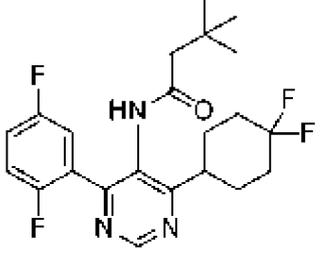
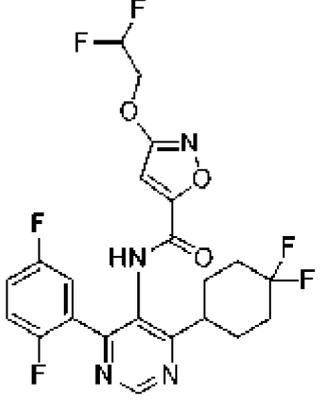
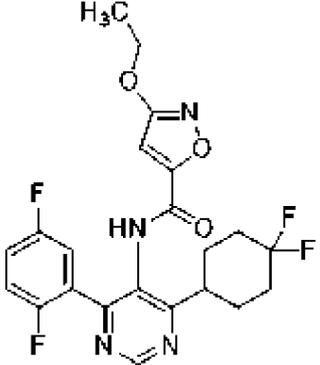
Номер	Структура соединения	Название соединения
415		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-6-изопропоксиникотинамид
416		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-изопропоксиникотинамид
417		6-(циклопропилметокси)- <i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фторникотинамид
418		6-(3,3-дифторциклобутокси)- <i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фторникотинамид

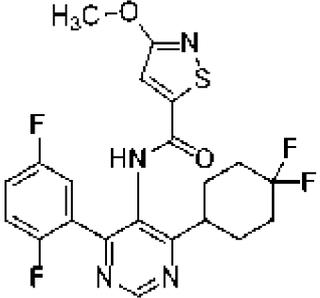
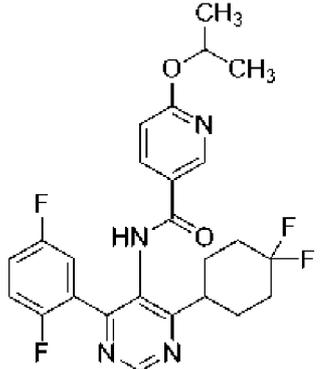
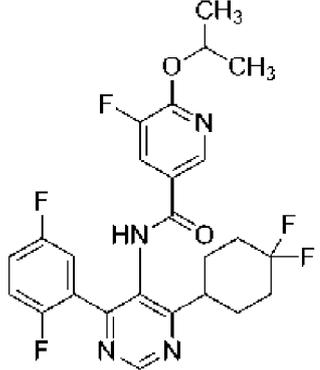
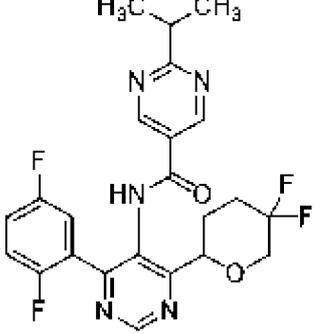
Номер	Структура соединения	Название соединения
419		6-(2-азабическо[2.1.1]гексан-2-ил)- <i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фторникотинамид
420		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-(изопропиламино)никотинамид
421		<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3,5-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид
422		<i>N</i> -(5-хлор-2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
423		<i>N</i> -(6-хлор-2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

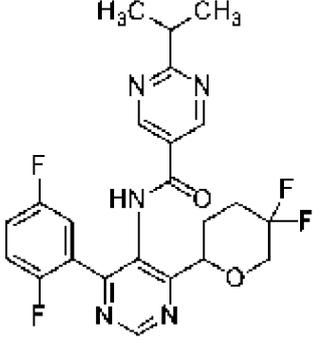
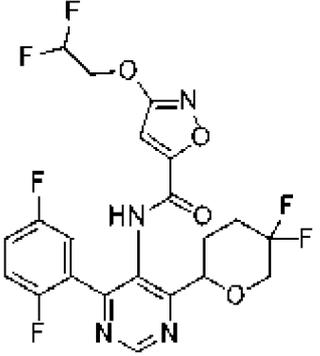
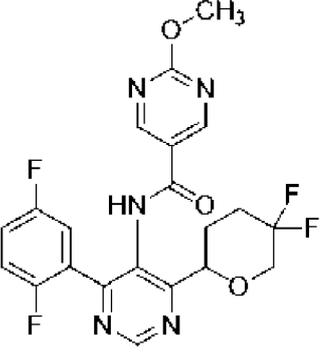
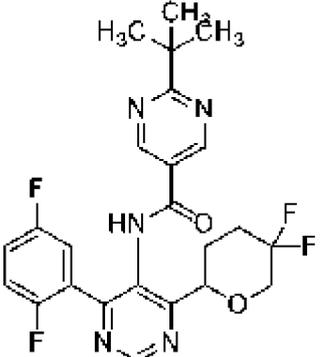
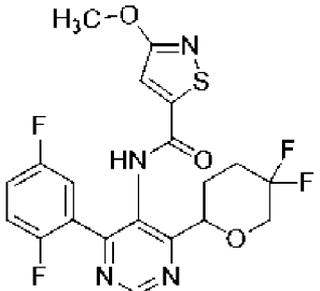
Номер	Структура соединения	Название соединения
424		<p><i>N</i>-(2',6-бис(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
425		<p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-метил-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропокси-пиримидин-5-карбоксамид</p>
426		<p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-(трифторметил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропокси-пиримидин-5-карбоксамид</p>
427		<p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3,6-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-метокси-пиримидин-5-карбоксамид</p>
428		<p>2-(<i>трет</i>-бутил)-<i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-2,5-дифтор-[3,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>

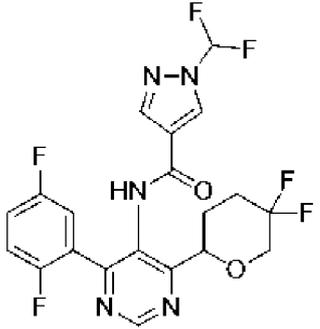
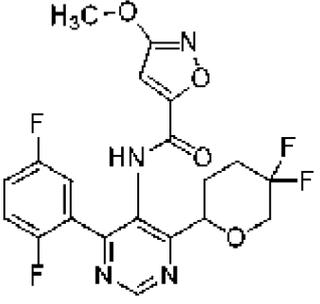
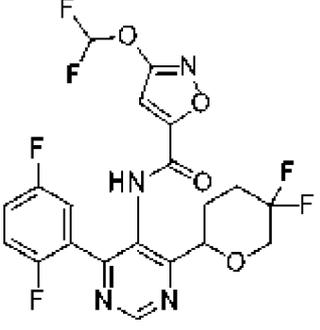
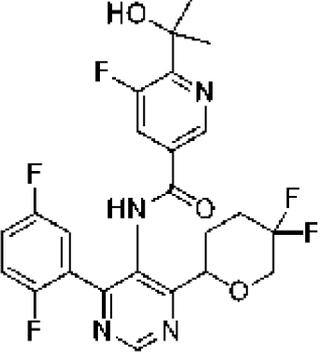
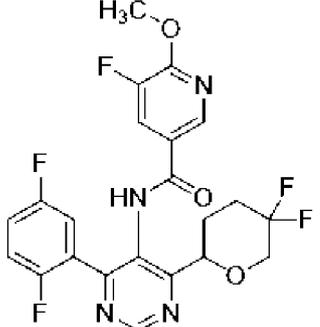
Номер	Структура соединения	Название соединения
429		<p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-2,5-дифтор-[3,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид</p>
430		<p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-2,5-дифтор-[3,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-гидроксиникотинамид</p>
431		<p>2-(<i>трет</i>-бутил)-<i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-5-фтор-2-метокси-[3,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>
432		<p>2-(<i>трет</i>-бутил)-<i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3,6-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>
433		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксибicyclo[1.1.1]пентан-1-карбоксамид</p>

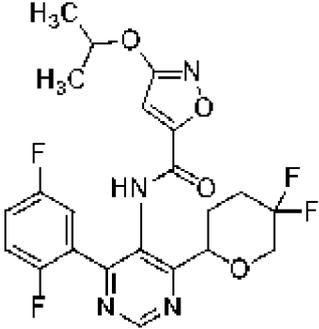
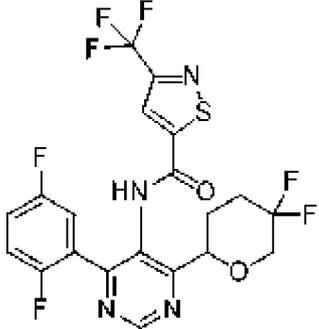
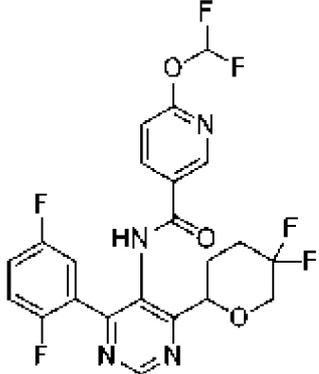
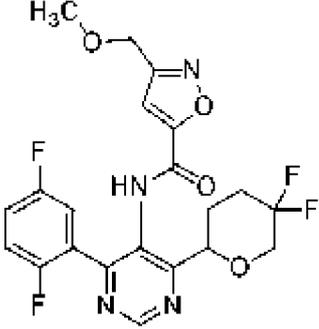
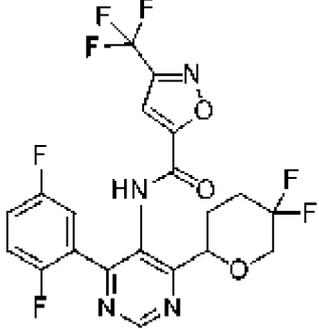
Номер	Структура соединения	Название соединения
434		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоксамид
435		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.2]октан-4-карбоксамид
436		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6,6-диметилтетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-карбоксамид
437		<i>N</i> -(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид
438		<i>N</i> -(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-6-изопропилникотинамид

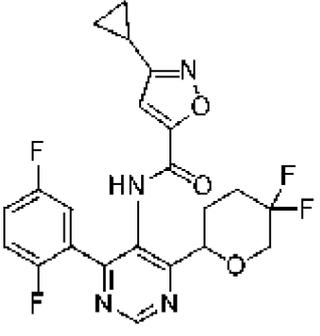
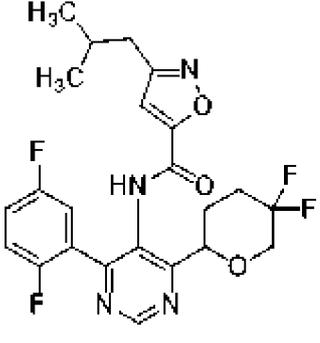
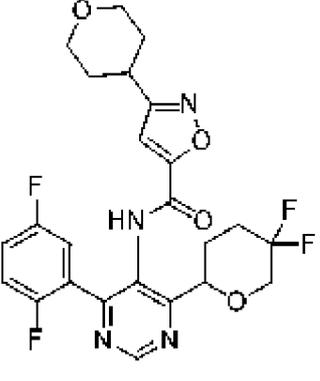
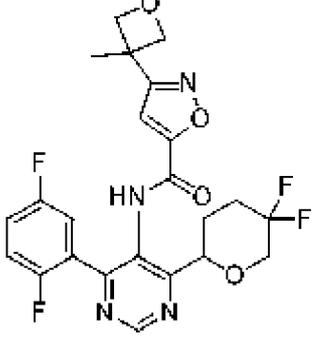
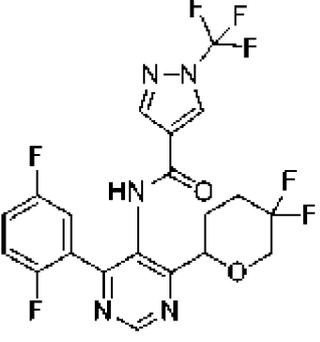
Номер	Структура соединения	Название соединения
439		<i>N</i> -(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-6,6-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-3-карбоксамид
440		<i>N</i> -(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
441		<i>N</i> -(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-3,3-диметилбутанамид
442		<i>N</i> -(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-5-карбоксамид
443		<i>N</i> -(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-3-этоксиизоксазол-5-карбоксамид

Номер	Структура соединения	Название соединения
444		<i>N</i> -(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-3-метоксиизотиазол-5-карбоксамид
445		<i>N</i> -(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-6-изопропоксиникотинамид
446		<i>N</i> -(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-5-фтор-6-изопропоксиникотинамид
447		<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P1

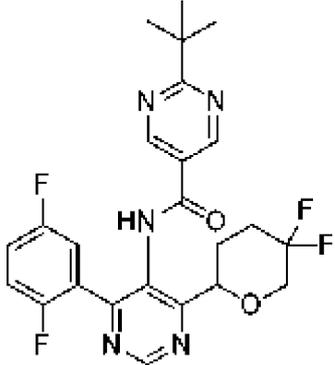
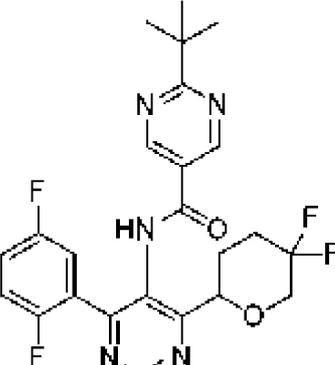
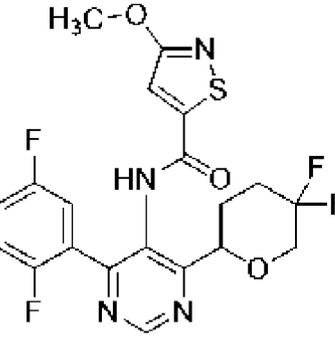
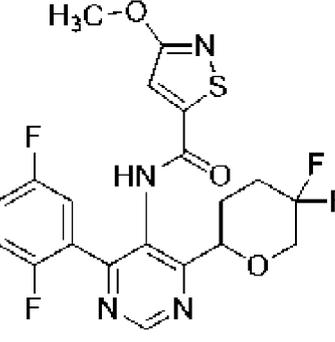
Номер	Структура соединения	Название соединения
448		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
449		<p>3-(2,2-дифторэтоксид)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>
450		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид</p>
451		<p>2-(<i>трет</i>-бутил)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>
452		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-метоксиизотиазол-5-карбоксамид</p>

Номер	Структура соединения	Название соединения
453		1-(дифторметил)- <i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид
454		<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид
455		3-(дифторметокси)- <i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид
456		<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)никотинамид
457		<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид

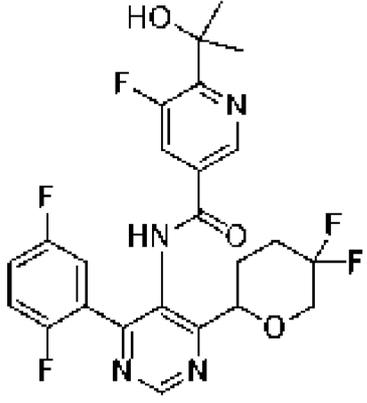
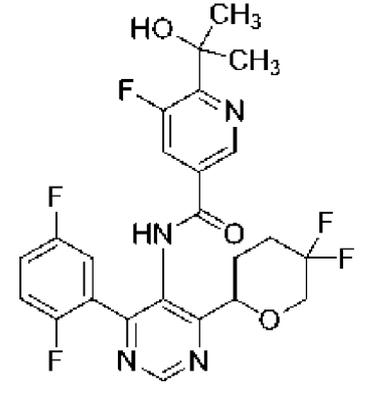
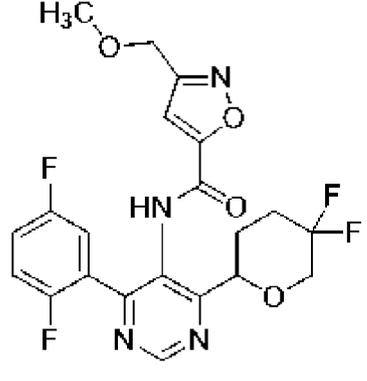
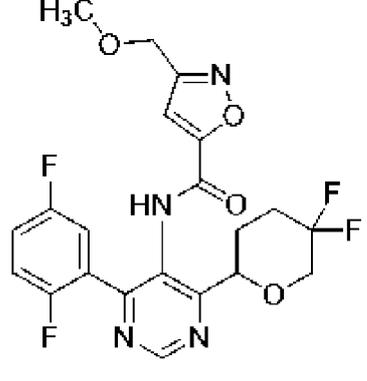
Номер	Структура соединения	Название соединения
458		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-изопропоксиизоксазол-5-карбоксамид</p>
459		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(трифторметил)изотиазол-5-карбоксамид</p>
460		<p>6-(дифторметокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)никотинамид</p>
461		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(метоксиметил)изоксазол-5-карбоксамид</p>
462		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(трифторметил)изоксазол-5-карбоксамид</p>

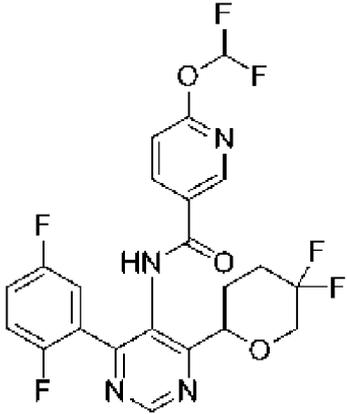
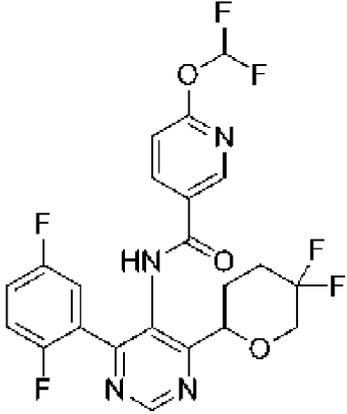
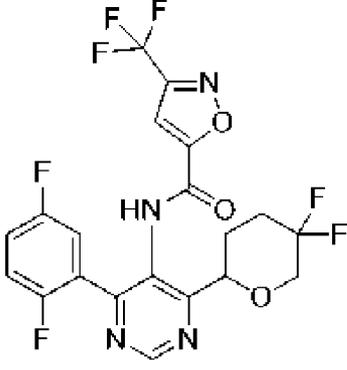
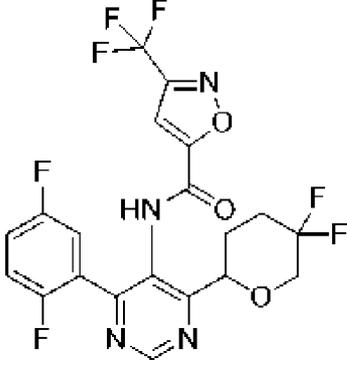
Номер	Структура соединения	Название соединения
463		3-циклопропил- <i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид
464		<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-изобутилизоксазол-5-карбоксамид
465		<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)изоксазол-5-карбоксамид
466		<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(3-метилоксетан-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид
467		<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-1-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид

Номер	Структура соединения	Название соединения
468		<p>3-(2,2-дифторэтоксид)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
469		<p>3-(2,2-дифторэтоксид)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
470		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метокси-пиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
471		<p>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метокси-пиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>

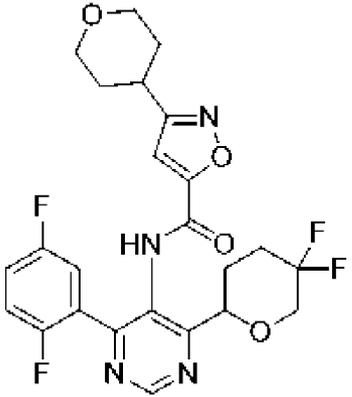
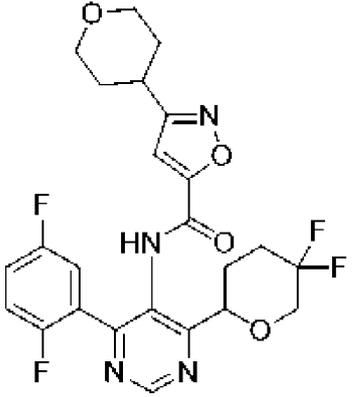
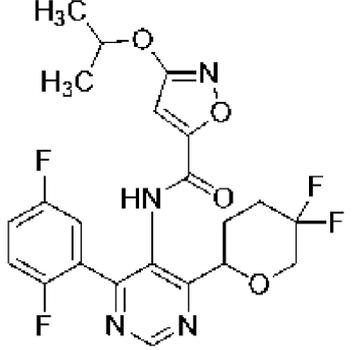
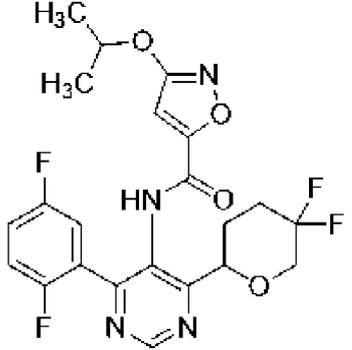
Номер	Структура соединения	Название соединения
472		<p>-(<i>tert</i>-бутил)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
473		<p>2-(<i>tert</i>-бутил)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
474		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-метоксиизотиазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
475		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-метоксиизотиазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>

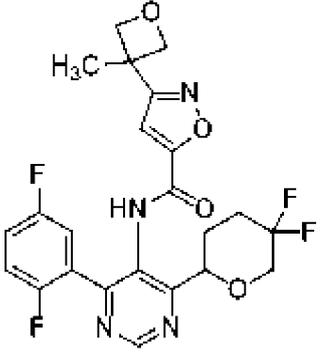
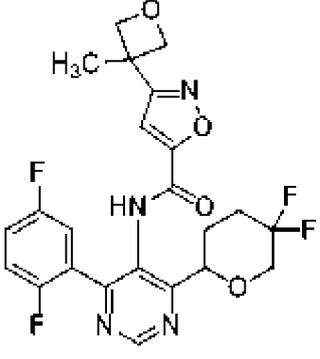
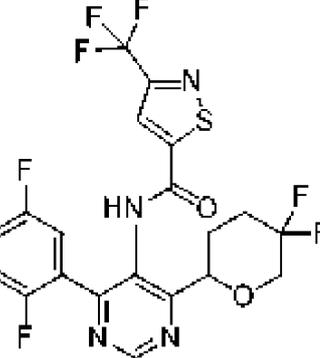
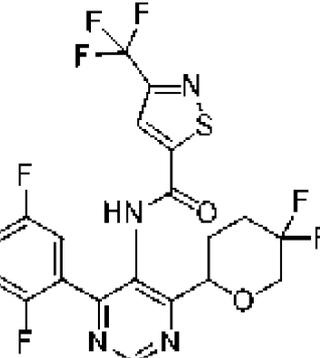
Номер	Структура соединения	Название соединения
476		<p>1-(диформетил)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-карбоксамид</p> <p>P1</p>
477		<p>1-(диформетил)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-карбоксамид</p> <p>P2</p>
478		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
479		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>

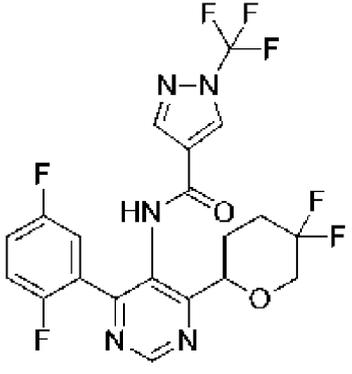
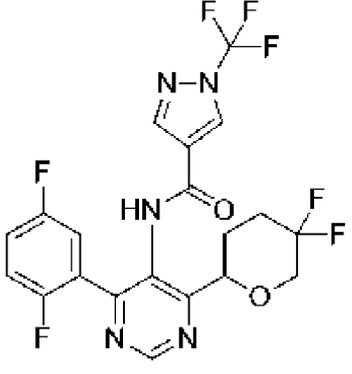
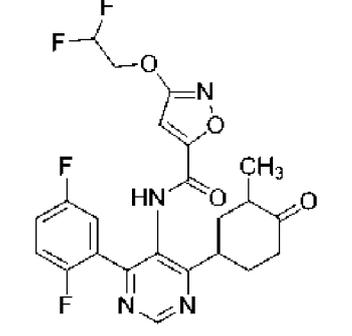
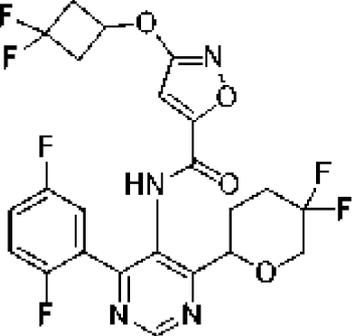
Номер	Структура соединения	Название соединения
480		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)никотинамид</p> <p>P1</p>
481		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)никотинамид</p> <p>P2</p>
482		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(метоксиметил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
483		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(метоксиметил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>

Номер	Структура соединения	Название соединения
484		<p>6-(дифторметокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)никотинамид</p> <p>P1</p>
485		<p>6-(дифторметокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)никотинамид</p> <p>P2</p>
486		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(трифторметил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
487		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(трифторметил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>

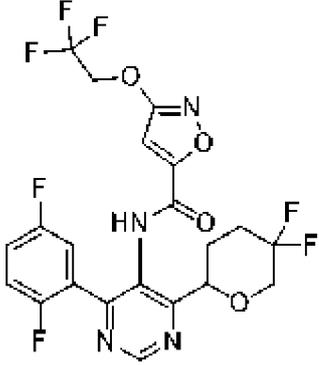
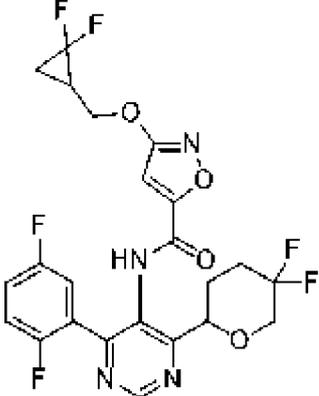
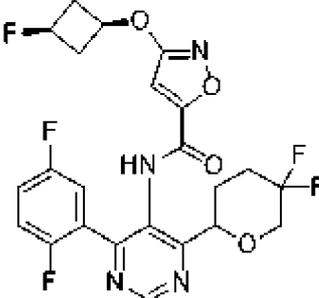
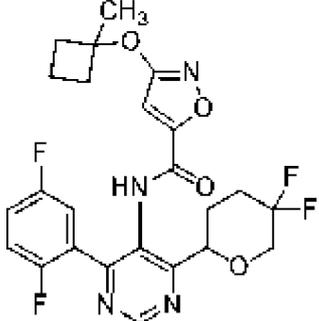
Номер	Структура соединения	Название соединения
488		<p>3-циклопропил-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
489		<p>3-циклопропил-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
490		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-изобутилизоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
491		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-изобутилизоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>

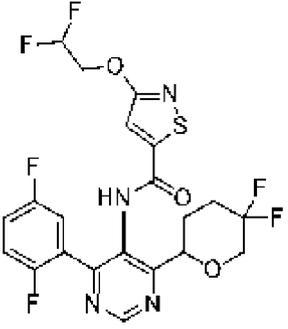
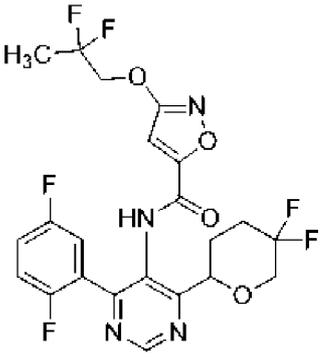
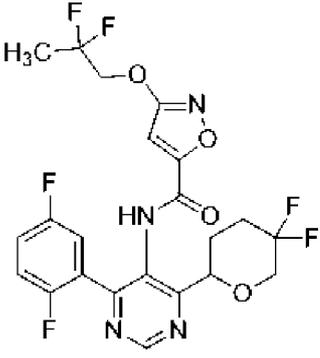
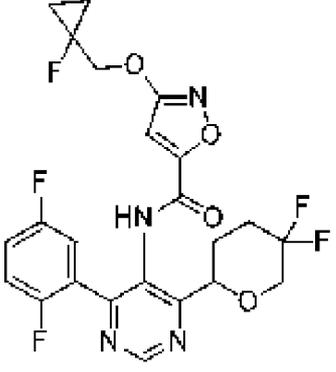
Номер	Структура соединения	Название соединения
492		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
493		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
494		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-изопропоксиизоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
495		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-изопропоксиизоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>

Номер	Структура соединения	Название соединения
496		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(3-метилоксетан-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
497		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(3-метилоксетан-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
498		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(трифторметил)изотиазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
499		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(трифторметил)изотиазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>

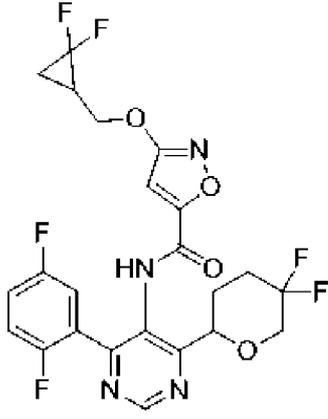
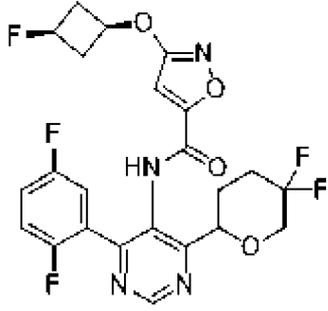
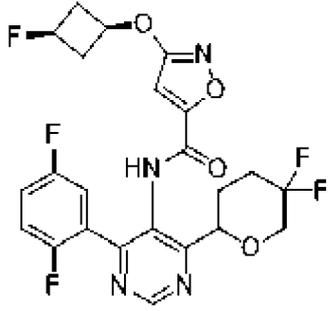
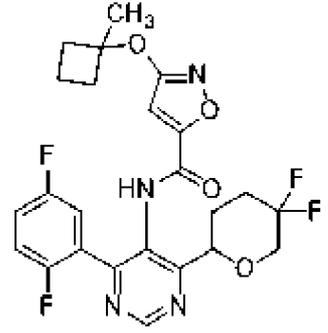
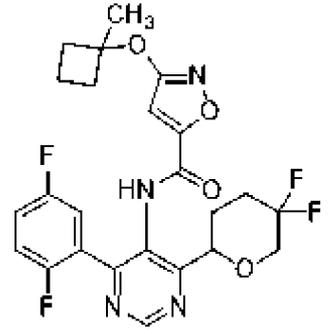
Номер	Структура соединения	Название соединения
500		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-1-(трифторметил)-1<i>H</i>-пиразол-4-карбоксамид</p> <p>P1</p>
501		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-1-(трифторметил)-1<i>H</i>-пиразол-4-карбоксамид</p> <p>P2</p>
502		<p>3-(2,2-дифторэтоксид)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(3-метил-4-оксоциклогексил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>
503		<p>3-(3,3-дифторциклобутокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>

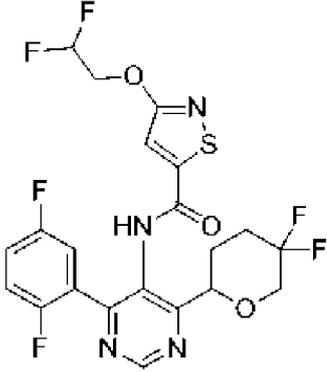
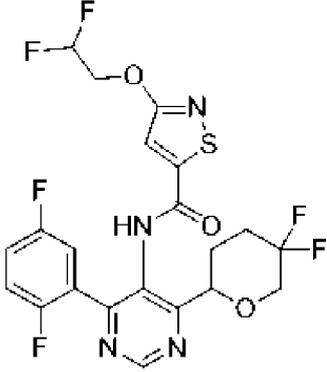
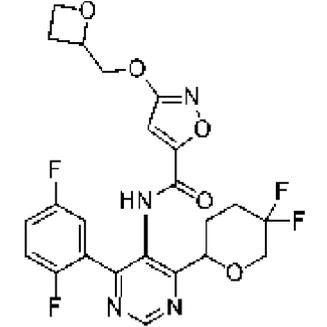
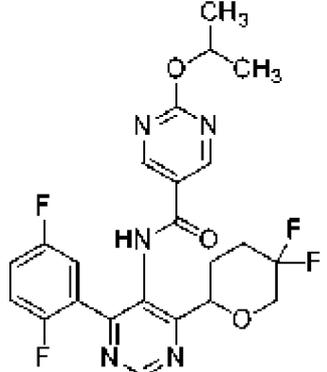
Номер	Структура соединения	Название соединения
504		<p>3-(3,3-дифторциклобуксокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
505		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(2,2-дифторпропокси)изоксазол-5-карбоксамид</p>
506		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-((1-фторциклопропил)метокси)изоксазол-5-карбоксамид</p>
507		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-((1,1-дифторпропан-2-ил)окси)изоксазол-5-карбоксамид</p>

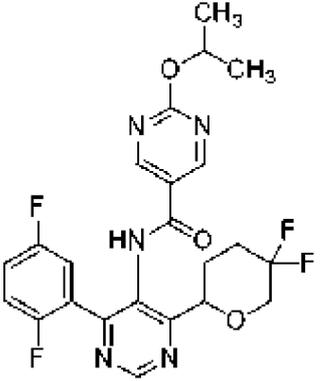
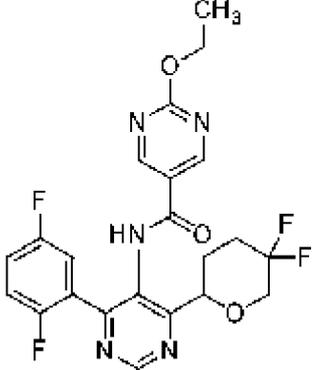
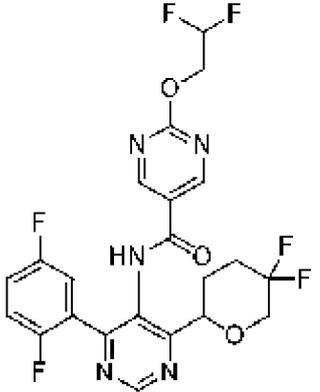
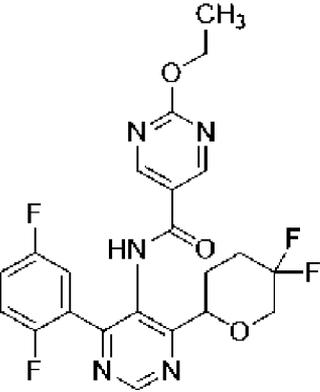
Номер	Структура соединения	Название соединения
508		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)изоксазол-5-карбоксамид</p>
509		<p>3-((2,2-дифторциклопропил)метокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>
510		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-<i>сис</i>-3-фторциклобутокси)изоксазол-5-карбоксамид</p>
511		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(1-метилциклобутокси)изоксазол-5-карбоксамид</p>

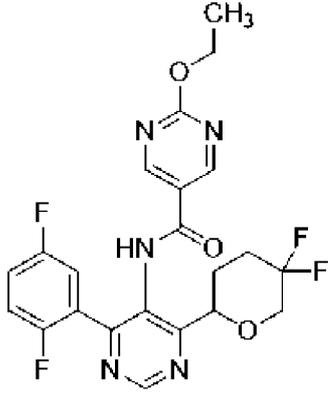
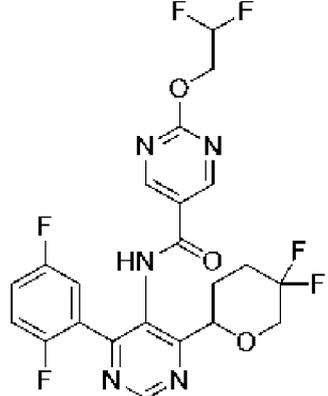
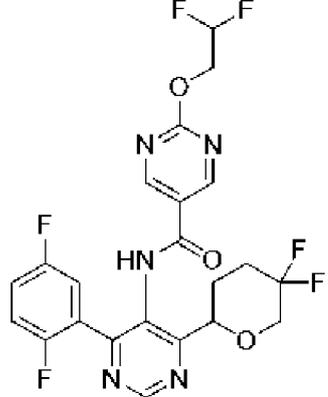
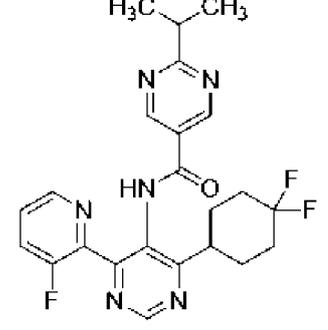
Номер	Структура соединения	Название соединения
512		3-(2,2-дифторэтоксид)- <i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изотиазол-5-карбоксамид
513		<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-((1-фторциклопропил)метокси)изоксазол-5-карбоксамид P1
514		<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-((1-фторциклопропил)метокси)изоксазол-5-карбоксамид P2
515		<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(2,2-дифторпропокси)изоксазол-5-карбоксамид P1

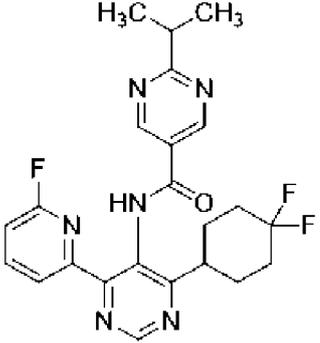
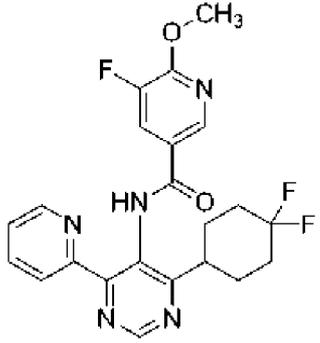
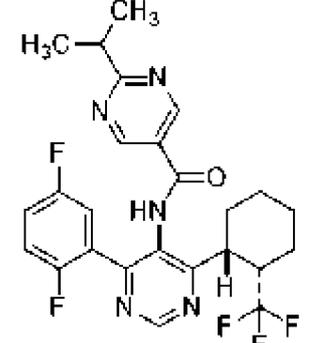
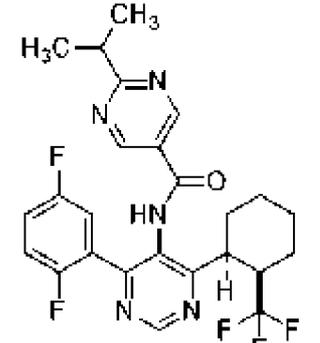
Номер	Структура соединения	Название соединения
516		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(2,2-дифторпропокси)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
517		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(2,2,2-трифторэтокс)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
518		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(2,2,2-трифторэтокс)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
519		<p>3-((2,2-дифторциклопропил)метокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>

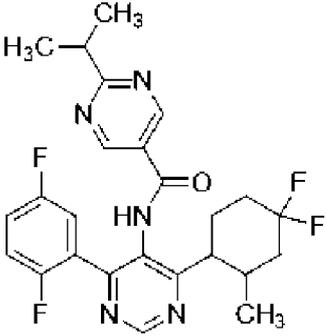
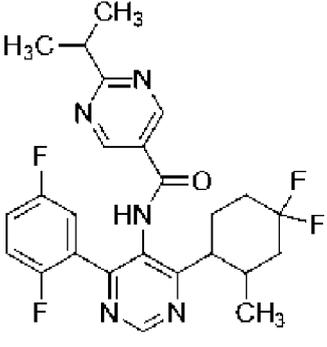
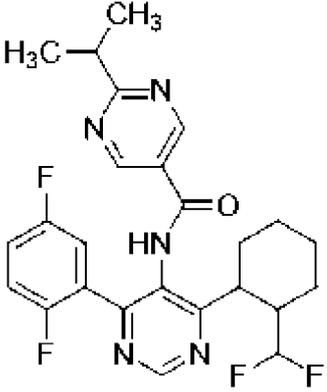
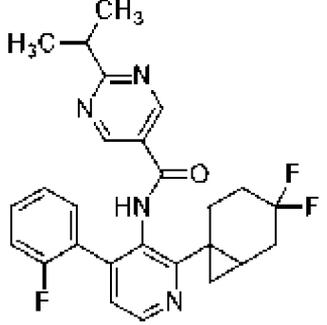
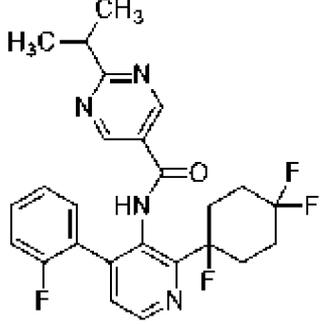
Номер	Структура соединения	Название соединения
520		<p>3-((2,2-дифторциклопропил)метокси)-<i>N</i>- (4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5- дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2- ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5- карбоксамид P2</p>
521		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5- дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2- ил)пиримидин-5-ил)-3-(син-3- фторциклобутокси)изоксазол-5- карбоксамид P1</p>
522		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5- дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2- ил)пиримидин-5-ил)-3-(син-3- фторциклобутокси)изоксазол-5- карбоксамид P2</p>
523		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5- дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2- ил)пиримидин-5-ил)-3-(1- метилциклобутокси)изоксазол-5- карбоксамид P1</p>
524		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5- дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2- ил)пиримидин-5-ил)-3-(1- метилциклобутокси)изоксазол-5- карбоксамид P2</p>

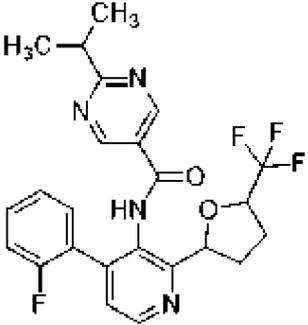
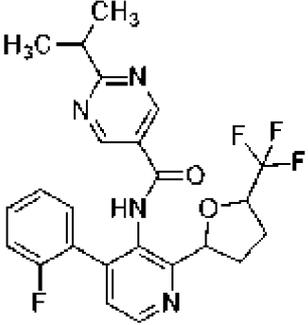
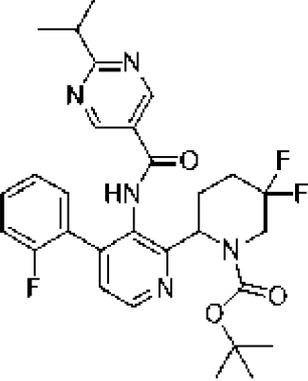
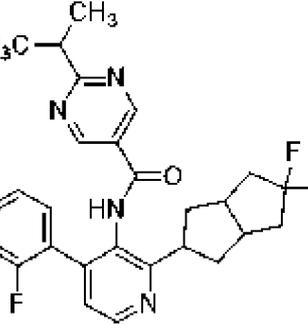
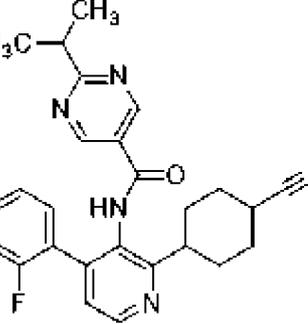
Номер	Структура соединения	Название соединения
525		<p>3-(2,2-дифторэтокс)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изотиазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
526		<p>3-(2,2-дифторэтокс)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изотиазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
527		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(оксетан-2-илметокси)изоксазол-5-карбоксамид</p>
528		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>

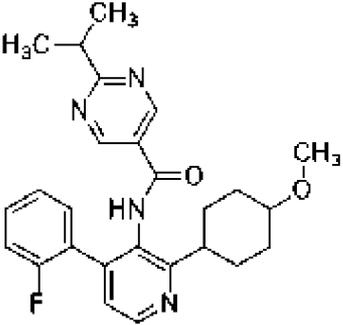
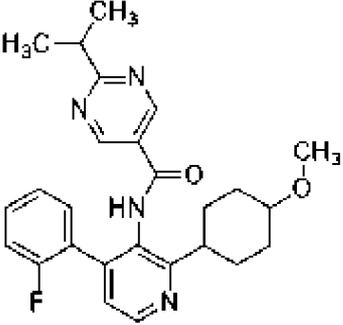
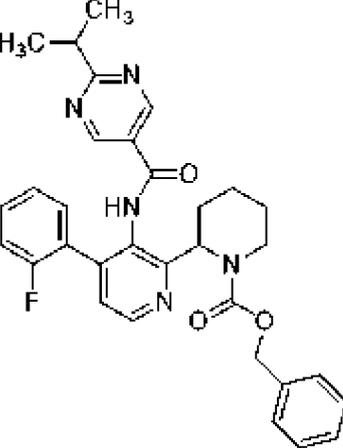
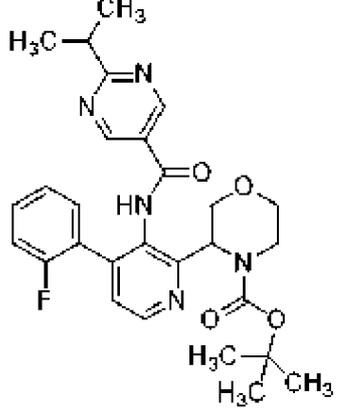
Номер	Структура соединения	Название соединения
529		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-изопропоксиимидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
530		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид</p>
531		<p>2-(2,2-дифторэтокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>
532		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>

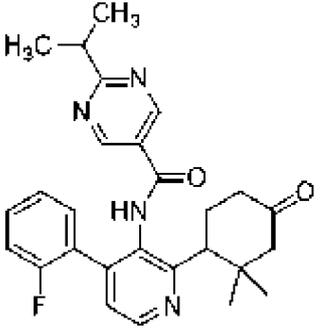
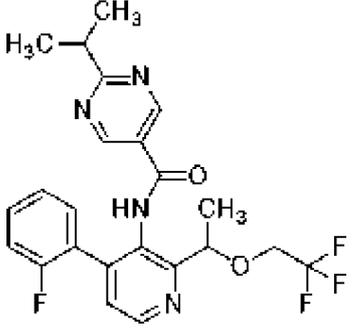
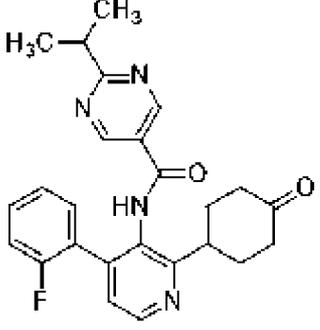
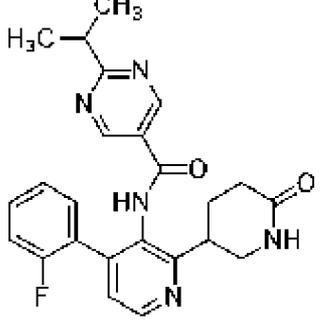
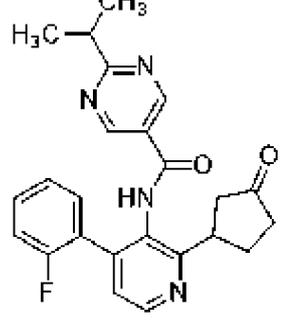
Номер	Структура соединения	Название соединения
533		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
534		<p>2-(2,2-дифторэтоксид)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
535		<p>2-(2,2-дифторэтоксид)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
536		<p><i>N</i>-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-фторпиридин-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>

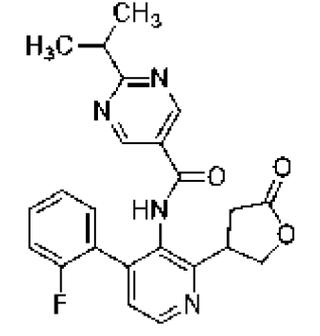
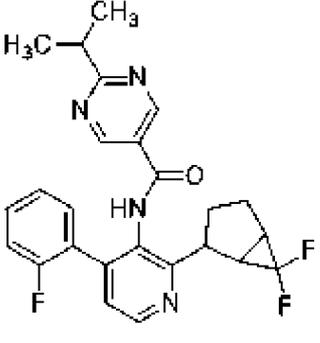
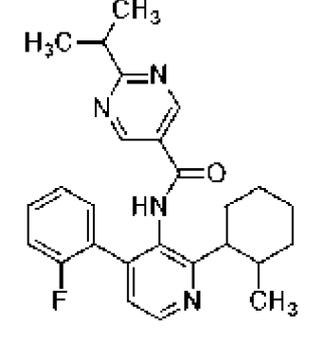
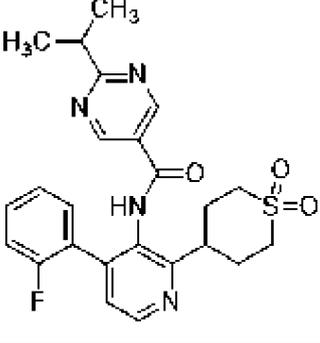
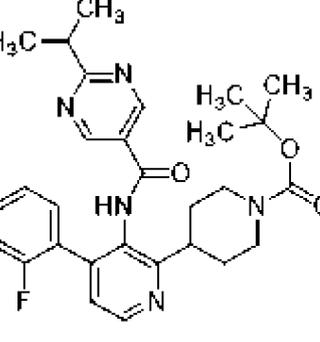
Номер	Структура соединения	Название соединения
537		<p><i>N</i>-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-фторпиридин-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
538		<p><i>N</i>-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(пиридин-2-ил)пиримидин-5-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид</p>
539	 <p style="text-align: center;"><b>P1,D1</b></p>	<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(син-2-(трифторметил)циклогексил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид <b>P1,D1</b></p>
540	 <p style="text-align: center;"><b>P2,D1</b></p>	<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(син-2-(трифторметил)циклогексил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид <b>P2,D1</b></p>

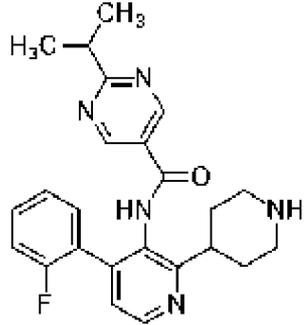
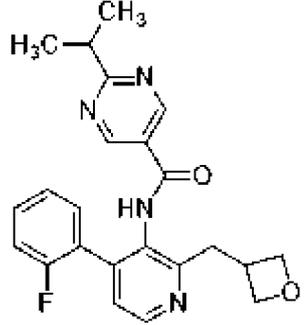
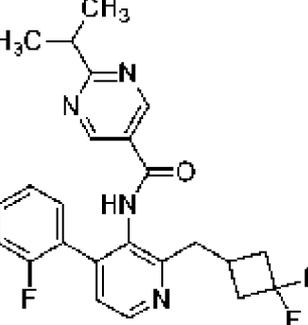
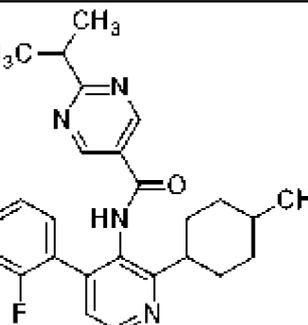
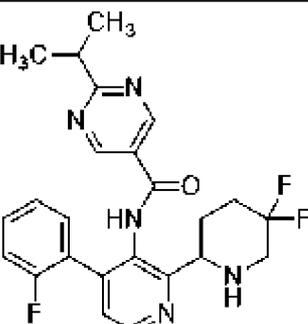
Номер	Структура соединения	Название соединения
541		<p><i>N</i>-(4-(4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
542		<p><i>N</i>-(4-(4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
543		<p><i>N</i>-(4-(2-(дифторметил)циклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
544		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторбицикло[4.1.0]гептан-1-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
545		<p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(1,4,4-трифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>

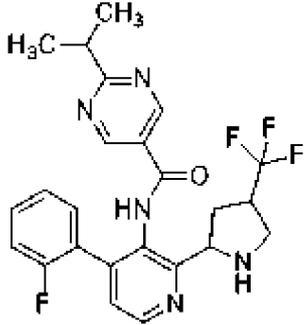
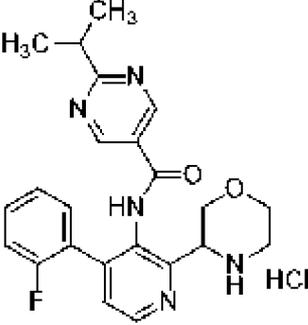
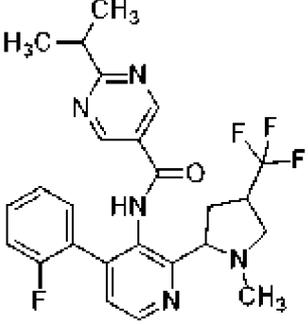
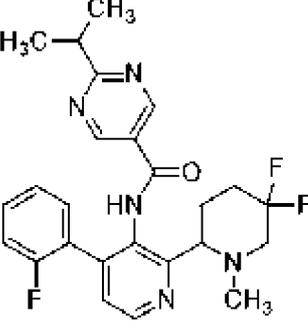
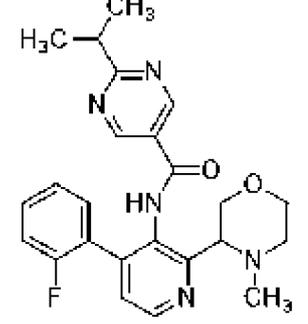
Номер	Структура соединения	Название соединения
546		<p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид D1</p>
547		<p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид D2</p>
548		<p><i>трет</i>-бутил-5,5-дифтор-2-(4-(2-фторфенил)-3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат</p>
549		<p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтороктагидропентален-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид dr=1 : 2</p>
550		<p><i>N</i>-(2-(4-цианоциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид dr=1 : 1</p>

Номер	Структура соединения	Название соединения
551		<p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(4-метоксициклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>D1</p>
552		<p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(4-метоксициклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>D2</p>
553		<p>Бензил-2-(4-(2-фторфенил)-3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат</p>
554		<p><i>Трет</i>-бутил-3-(4-(2-фторфенил)-3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)морфолин-4-карбоксилат</p>

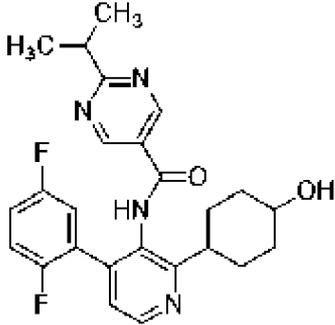
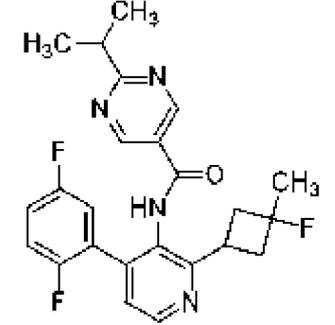
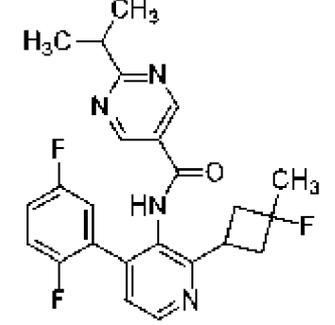
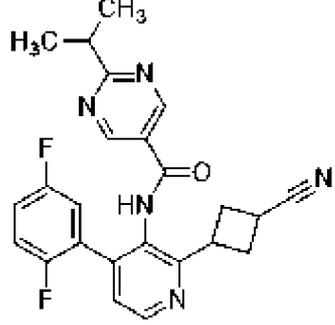
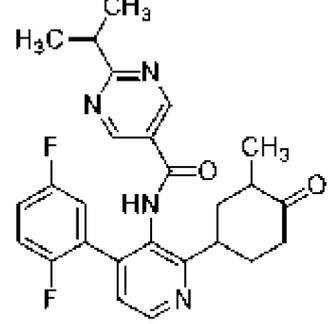
Номер	Структура соединения	Название соединения
555		(2-(2,2-диметил-4-оксоциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
556		<i>N</i> -(4-(2-фторфенил)-2-(1-(2,2,2-трифторэтокси)этил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
557		<i>N</i> -(4-(2-фторфенил)-2-(4-оксоциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
558		<i>N</i> -(4-(2-фторфенил)-2-(6-оксопиперидин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
559		<i>N</i> -(4-(2-фторфенил)-2-(3-оксоциклопентил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

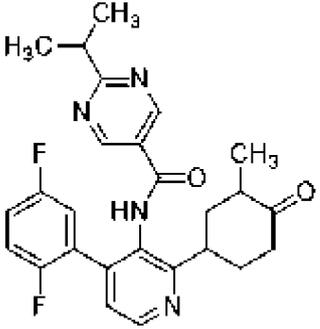
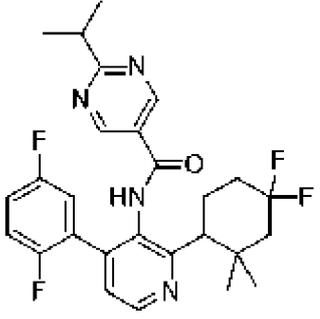
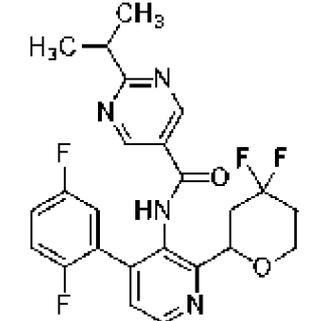
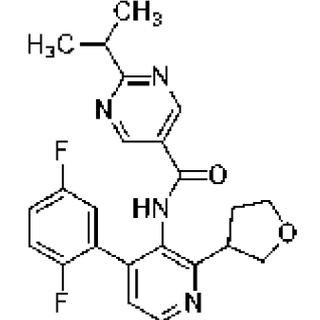
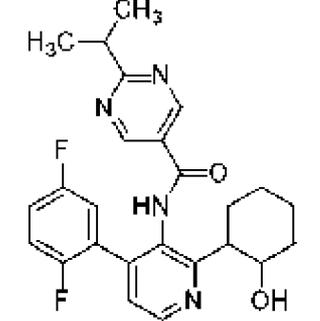
Номер	Структура соединения	Название соединения
560		<p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(5-оксотетрагидрофуран-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
561		<p><i>N</i>-(2-(6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
562		<p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(2-метилциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
563		<p><i>N</i>-(2-(1,1-диоксидотетрагидро-2<i>H</i>-тиопиран-4-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
564		<p><i>Трет</i>-бутил-4-(4-(2-фторфенил)-3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат</p>

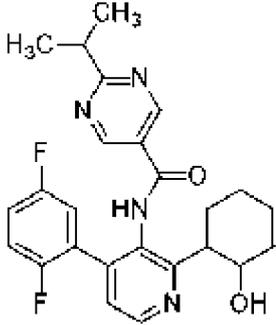
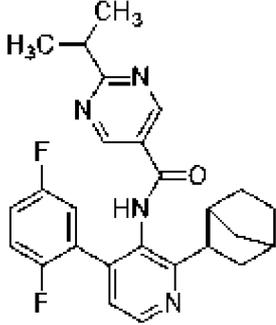
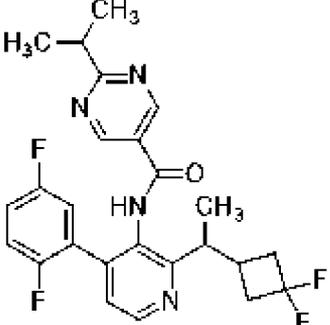
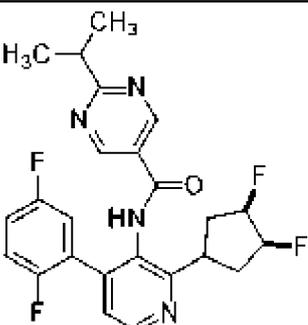
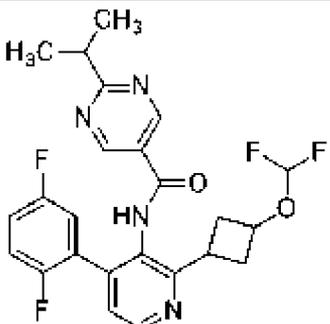
Номер	Структура соединения	Название соединения
565		<p><i>Трет</i>-бутил-4-(4-(2-фторфенил)-3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат</p>
566		<p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(оксетан-3-илметил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
567		<p><i>N</i>-(2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
568		<p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(4-метилциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид dr=2 : 1</p>
569		<p><i>N</i>-(2-(5,5-дифторпиперидин-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>

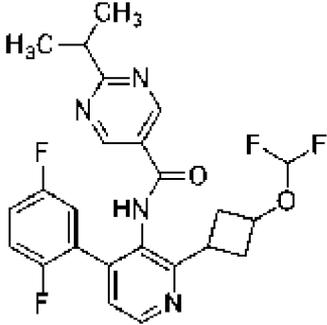
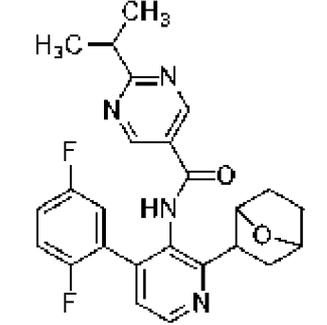
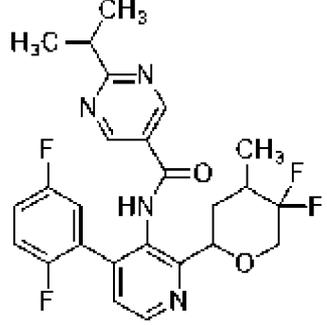
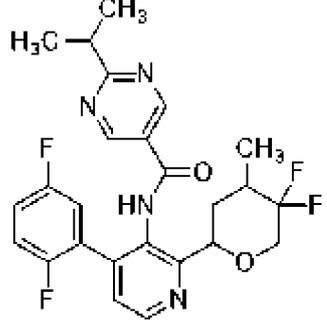
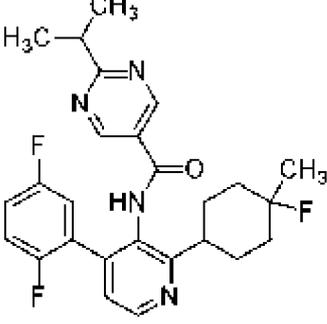
Номер	Структура соединения	Название соединения
570		<p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(4-(трифторметил)пирролидин-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
571		<p><i>соль N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(морфолин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид и хлористоводородной кислоты</p>
572		<p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(1-метил-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
573		<p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтор-1-метилпиперидин-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
574		<p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(4-метилморфолин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>

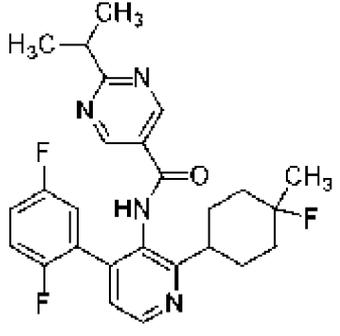
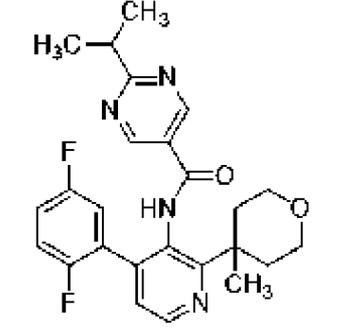
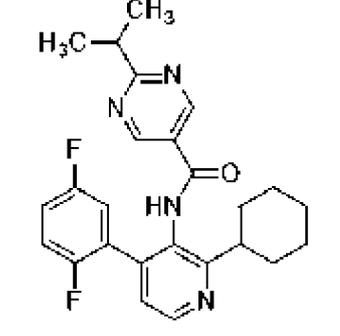
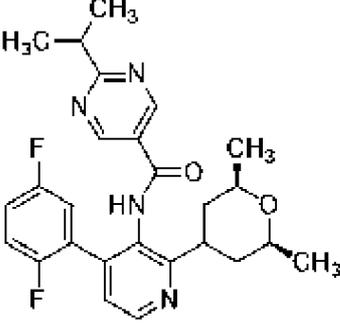
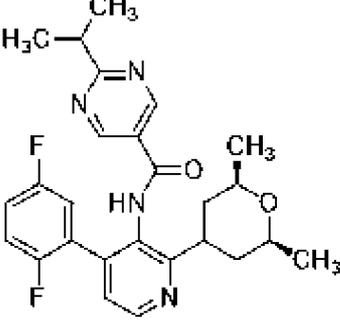
Номер	Структура соединения	Название соединения
575		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-((6<i>R</i>)-4,6-диметилморфолин-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>dr=4,5 : 1</p>
576		<p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
577		<p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
578		<p><i>N</i>-(2-(1-ацетил-5,5-дифторпиперидин-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
579		<p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>

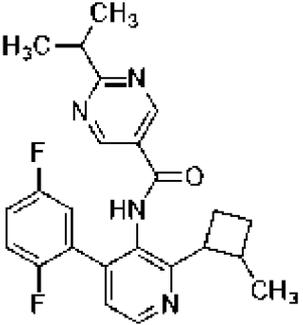
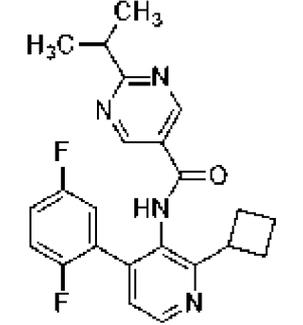
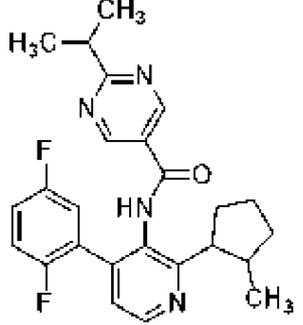
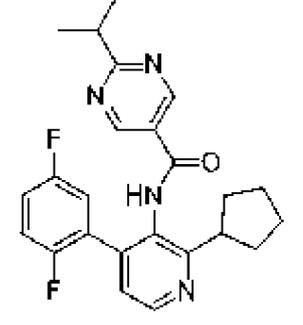
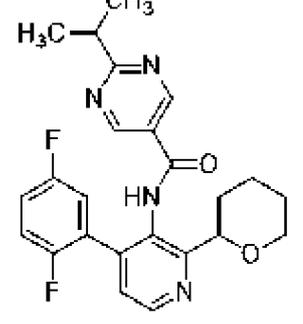
Номер	Структура соединения	Название соединения
580		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-гидроксициклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
581		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-фтор-3-метилциклобутил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P1</p>
582		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-фтор-3-метилциклобутил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P2</p>
583		<p><i>N</i>-(2-(3-цианоциклобутил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид dr=3 : 1</p>
584		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-метил-4-оксоциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P1</p>

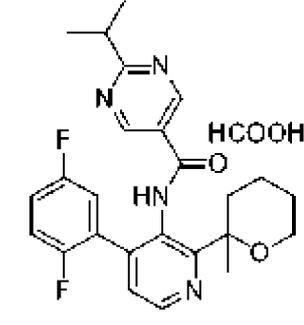
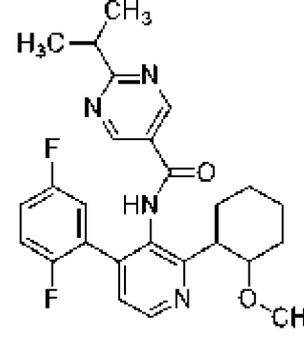
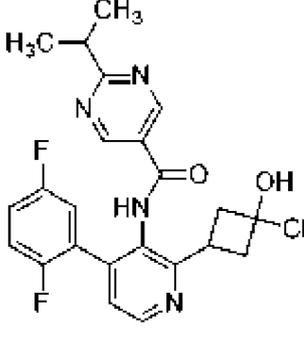
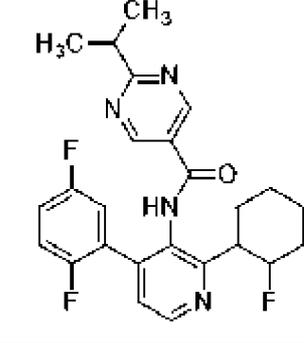
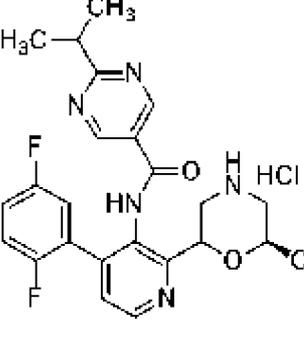
Номер	Структура соединения	Название соединения
585		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-метил-4-оксоциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
586		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифтор-2,2-диметилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
587		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4,4-дифлортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
588		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
589		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(2-гидроксициклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>

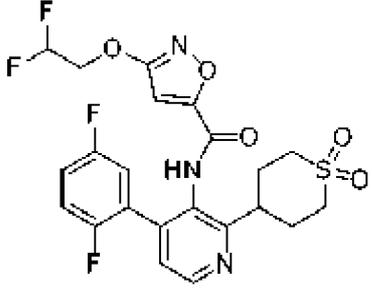
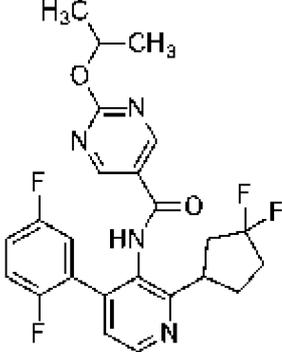
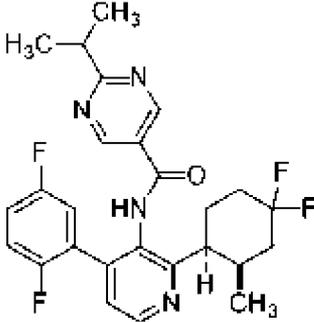
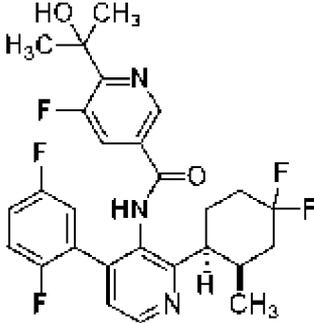
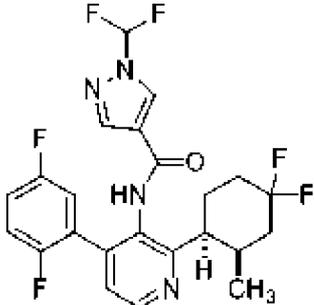
Номер	Структура соединения	Название соединения
590		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(2-гидроксициклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
591		<p><i>N</i>-(2-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
592		<p><i>N</i>-(2-(1-(3,3-дифторциклобутил)этил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
593		<p><i>N</i>-(2-(анти-3,4-дифторциклопентил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
594		<p><i>N</i>-(2-(3-(дифторметокси)циклобутил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>D1</p>

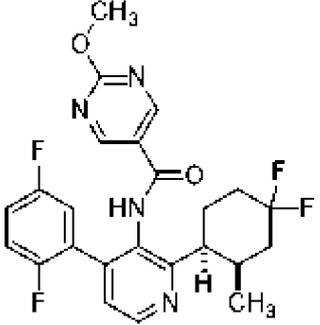
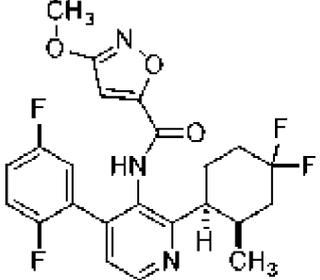
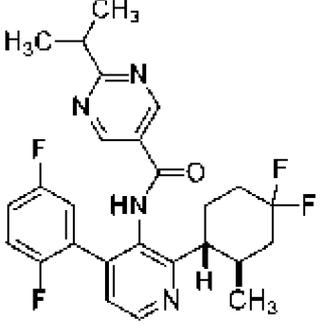
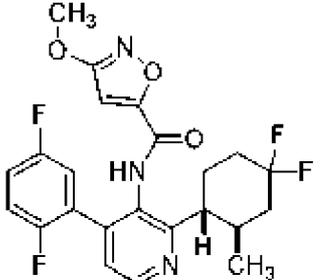
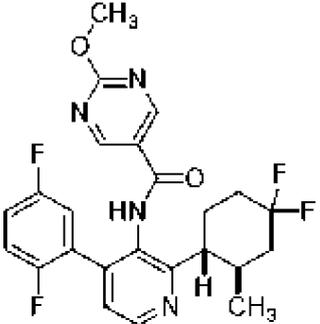
Номер	Структура соединения	Название соединения
595		<i>N</i> -(2-(3-(дифторметокси)циклобутил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид D2
596		<i>N</i> -(2-(7-оксабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
597		<i>N</i> -(2-(5,5-дифтор-4-метилтетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид D1
598		<i>N</i> -(2-(5,5-дифтор-4-метилтетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид D2
599		<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фтор-4-метилциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид D1

Номер	Структура соединения	Название соединения
600		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фтор-4-метилциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>D2</p>
601		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
602		<p><i>N</i>-(2-циклогексил-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
603		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-((2<i>R</i>,6<i>S</i>)-2,6-диметилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>D1</p>
604		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-((2<i>R</i>,6<i>S</i>)-2,6-диметилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>D2</p>

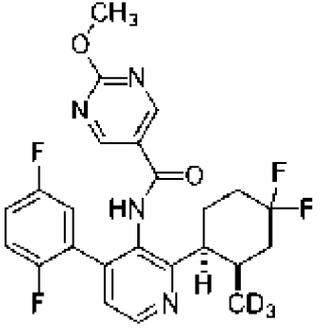
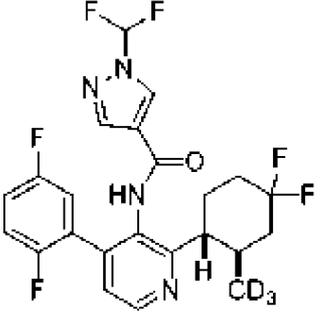
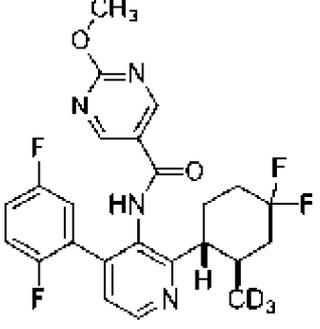
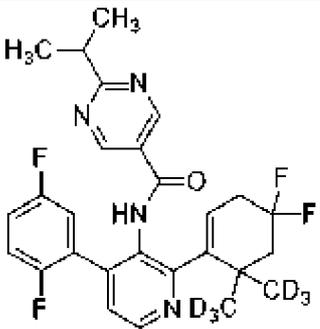
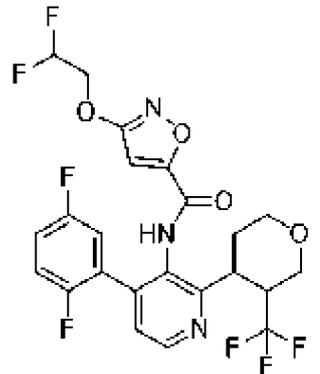
Номер	Структура соединения	Название соединения
605		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(2-метилциклобутил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
606		<p><i>N</i>-(2-циклобутил-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
607		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(2-метилциклопентил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
608		<p><i>N</i>-(2-циклопентил-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
609		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>

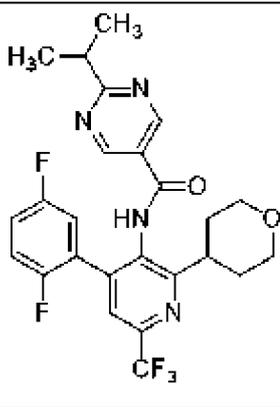
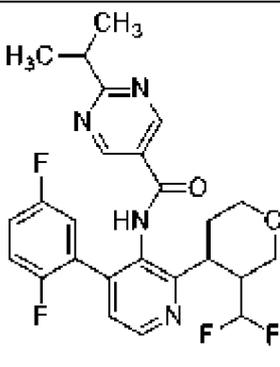
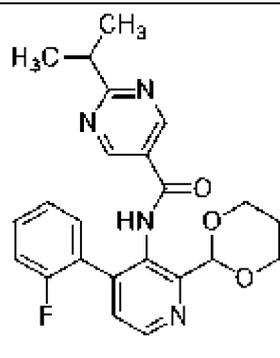
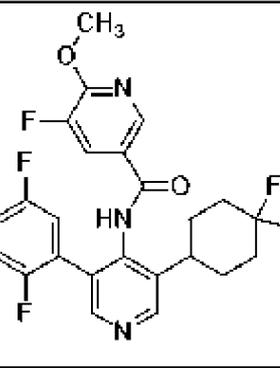
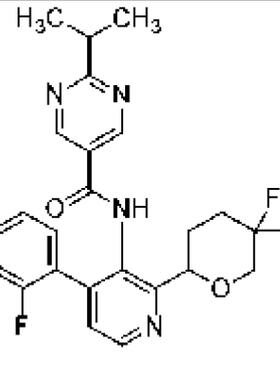
Номер	Структура соединения	Название соединения
610		<p><i>соль N-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(2-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид и муравьиной кислоты</i></p>
611		<p><i>N-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(2-метоксициклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</i></p>
612		<p><i>N-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</i> dr=1 : 1</p>
613		<p><i>N-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(2-фторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</i></p>
614		<p><i>смешанная соль N-(4-(2,5-дифторфенил)-2-((6R)-6-метилморфолин-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид и хлористоводородной и муравьиной кислоты</i></p>

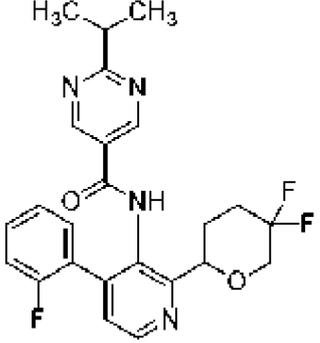
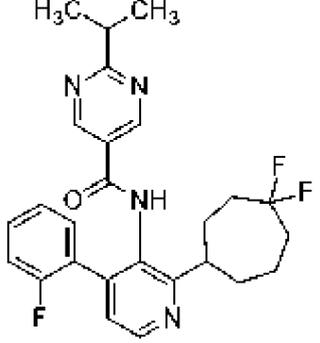
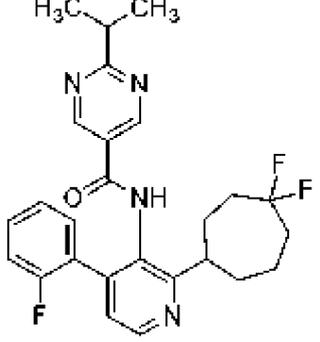
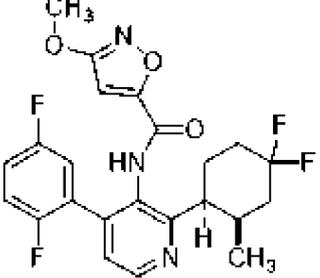
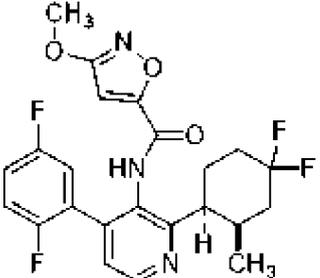
Номер	Структура соединения	Название соединения
615		3-(2,2-дифторэтоксi)-N-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид
616		N-(2-(3,3-дифторциклопентил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид
617		N-(2-( <i>сис</i> -4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
618		N-(2-( <i>сис</i> -4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)никотинамид
619		N-(2-( <i>сис</i> -4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

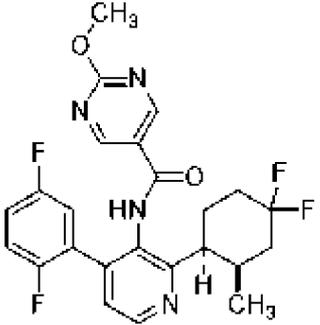
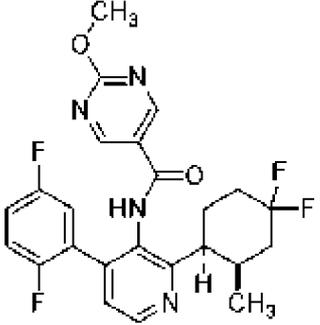
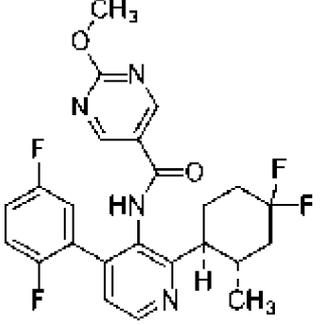
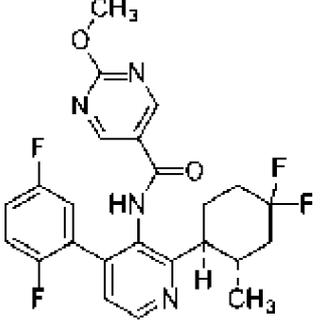
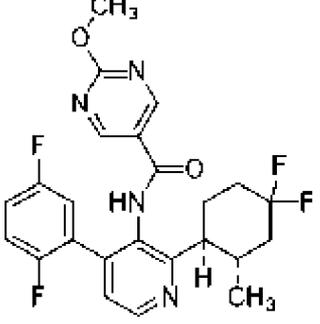
Номер	Структура соединения	Название соединения
620		<p><i>N</i>-(2-(<i>син</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид</p>
621		<p><i>N</i>-(2-(<i>син</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид</p>
622		<p><i>N</i>-(2-(<i>анти</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
623		<p><i>N</i>-(2-(<i>анти</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид</p>
624		<p><i>N</i>-(2-(<i>анти</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид</p>

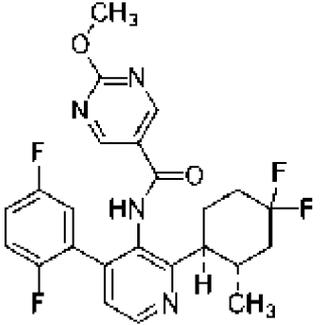
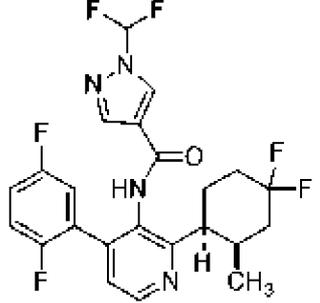
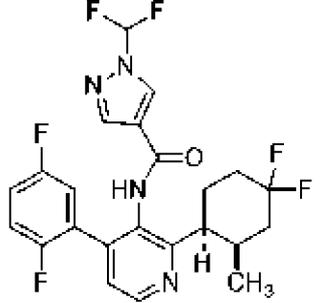
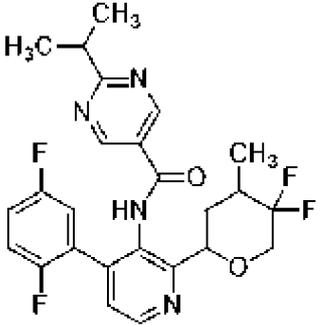
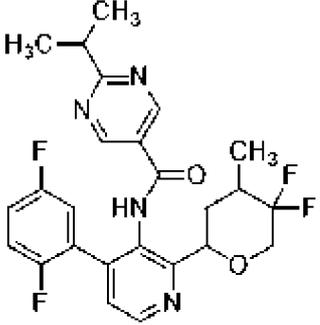
Номер	Структура соединения	Название соединения
625		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифтор-2-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
626		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
627		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
628		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(1,4,4-трифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
629		<p><i>N</i>-(2-(<i>сис</i>-4,4-дифтор-2-(метил-<math>d_3</math>)циклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(дифторметил)-1<i>H</i>-пиразол-4-карбоксамид</p>

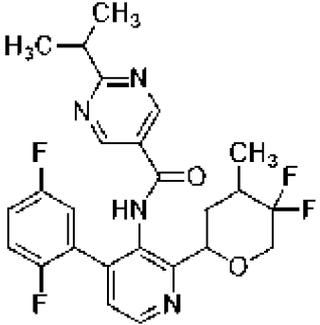
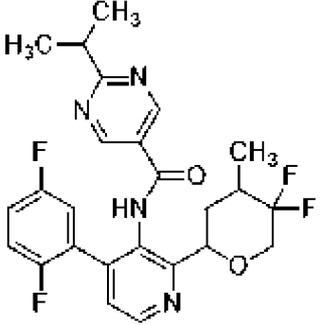
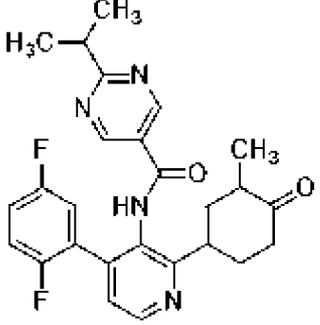
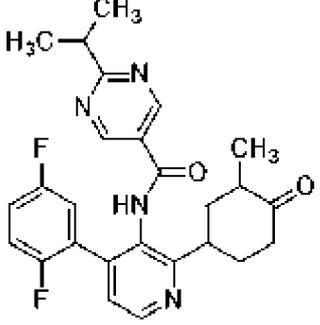
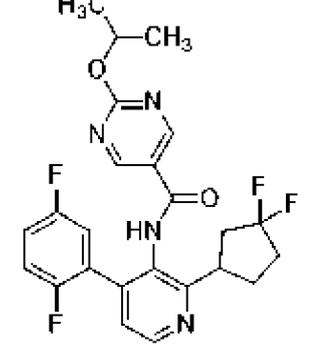
Номер	Структура соединения	Название соединения
630		<i>N</i> -(2-( <i>син</i> -4,4-дифтор-2-(метил- <i>d</i> <sub>3</sub> )циклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид
631		(2-( <i>анти</i> -4,4-дифтор-2-(метил- <i>d</i> <sub>3</sub> )циклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(дифторметил)-1 <i>H</i> -пирозол-4-карбоксамид
632		<i>N</i> -(2-( <i>анти</i> -4,4-дифтор-2-(метил- <i>d</i> <sub>3</sub> )циклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид
633		<i>N</i> -(2-(4,4-дифтор-6,6-бис(метил- <i>d</i> <sub>3</sub> )циклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид
634		3-(2,2-дифторэтокси)- <i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-(трифторметил)тетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-4-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид

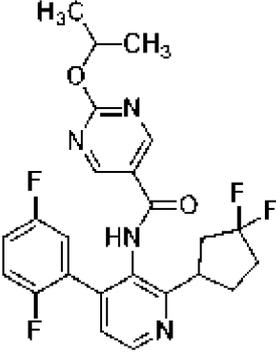
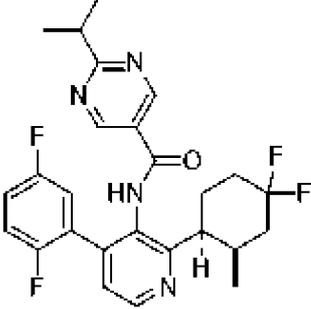
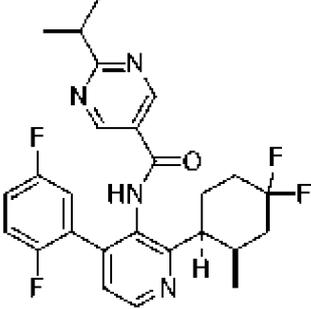
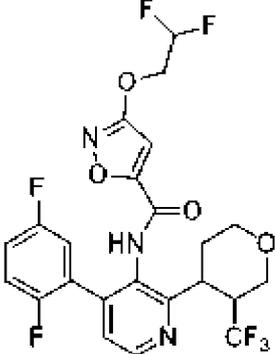
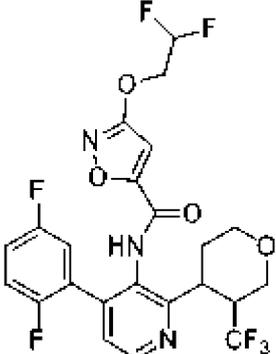
Номер	Структура соединения	Название соединения
635		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
636		<p><i>N</i>-(2-(3-(дифторметил)тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
637		<p><i>N</i>-(2-(1,3-диоксан-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
638		<p><i>N</i>-(3-(4,4-дифторциклогексил)-5-(2,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид</p>
639		<p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>

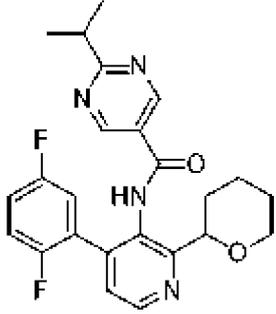
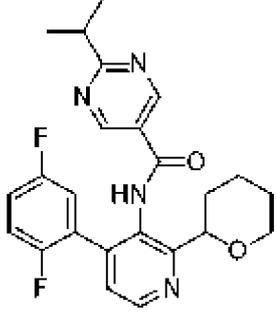
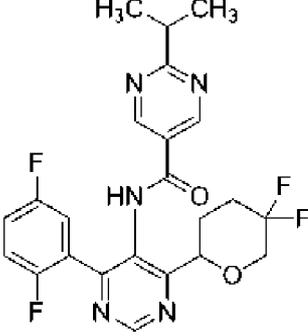
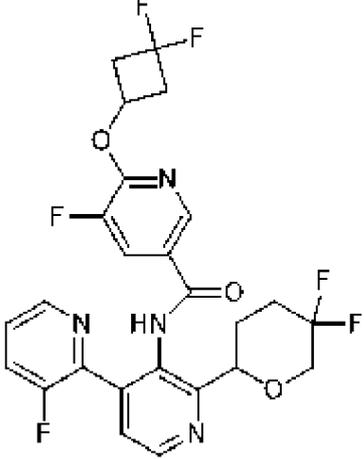
Номер	Структура соединения	Название соединения
640		<i>N</i> -(2-(5,5-дифлортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P2
641		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогептил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P1
642		<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогептил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P2
643		<i>N</i> -(2-( <i>cis</i> -4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид P1
644		<i>N</i> -(2-( <i>cis</i> -4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид P2

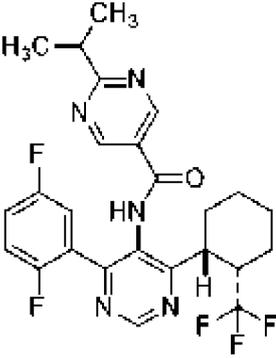
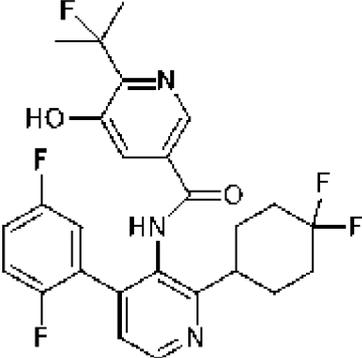
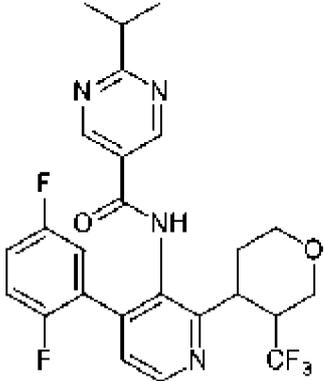
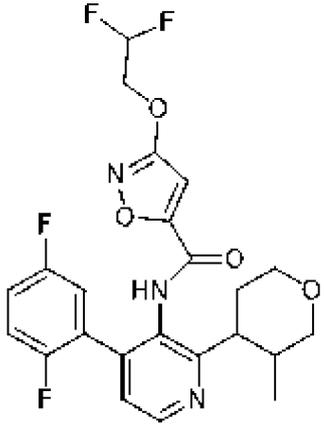
Номер	Структура соединения	Название соединения
645		<p><i>N</i>-(2-(<i>syn</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
646		<p><i>N</i>-(2-(<i>syn</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
647		<p><i>N</i>-(2-(<i>anti</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
648		<p><i>N</i>-(2-(<i>anti</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
649		<p><i>N</i>-(2-(<i>anti</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>

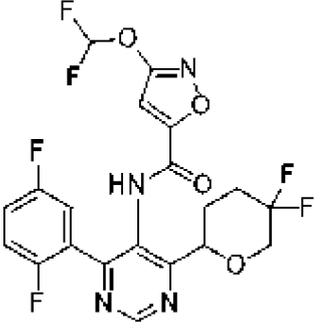
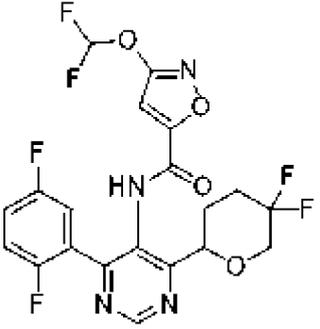
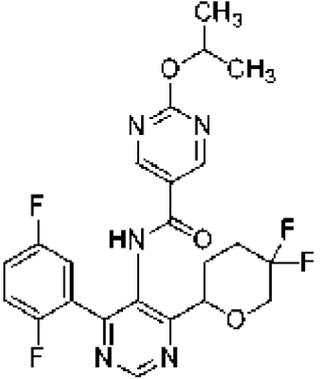
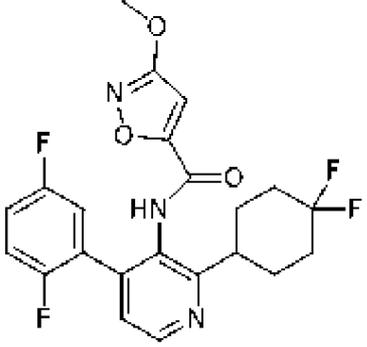
Номер	Структура соединения	Название соединения
650		<p><i>N</i>-(2-(<i>анти</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
651		<p><i>N</i>-(2-(<i>син</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(дифторметил)-1<i>H</i>-пиразол-4-карбоксамид</p> <p>P1</p>
652		<p><i>N</i>-(2-(<i>син</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(дифторметил)-1<i>H</i>-пиразол-4-карбоксамид</p> <p>P2</p>
653		<p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтор-4-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1, D1</p>
654		<p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтор-4-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2, D1</p>

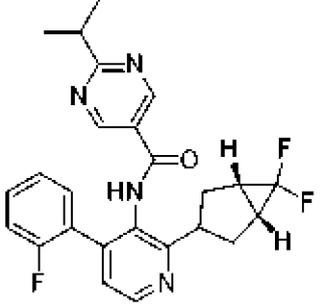
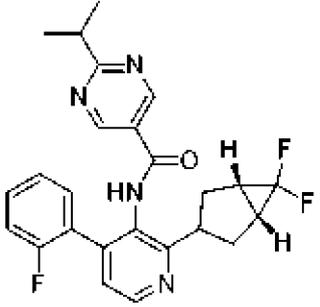
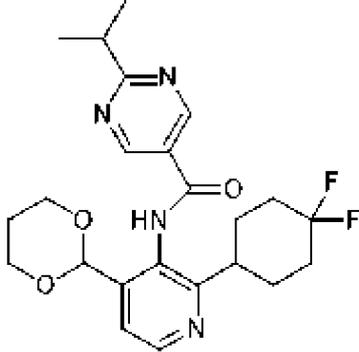
Номер	Структура соединения	Название соединения
655		<i>N</i> -(2-(5,5-дифтор-4-метилтетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P1, D2
656		<i>N</i> -(2-(5,5-дифтор-4-метилтетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P2, D2
657		<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-метил-4-оксоциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P1, D2
658		<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-метил-4-оксоциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P2, D2
659		<i>N</i> -(2-(3,3-дифторциклопентил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропокси-пиримидин-5-карбоксамид P1

Номер	Структура соединения	Название соединения
660		<p><i>N</i>-(2-(3,3-дифторциклопентил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксиимидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
661		<p><i>N</i>-(2-(<i>cis</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
662		<p><i>N</i>-(2-(<i>cis</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
663		<p>3-(2,2-дифторэтокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-(трифторметил)тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
664		<p>3-(2,2-дифторэтокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-(трифторметил)тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>

Номер	Структура соединения	Название соединения
665		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
666		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
667		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
668		<p><i>rac</i>-6-(3,3-дифторциклобутокси)-<i>N</i>-(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фторникотинамид</p>

Номер	Структура соединения	Название соединения
669		<p><i>рац</i>-N-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(2-(трифторметил)циклогексил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>
670		<p>N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-(2-фторпропан-2-ил)-5-гидроксиникотинамид</p>
671		<p>N-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (рацемическая смесь)</p>
672		<p>3-(2,2-дифторэтокси)-N-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид (рацемическая смесь)</p>

Номер	Структура соединения	Название соединения
673		<p>3-(дифторметокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
674		<p>3-(дифторметокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
675		<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-изопропоксиизоксазол-5-карбоксамид</p>
676		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид</p>

Номер	Структура соединения	Название соединения
677		<p><i>N</i>-[2-[(1R,5S)-6,6-дифтор-3-бицикло[3.1.0]гексанил]-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>
678		<p><i>N</i>-[2-[(1R,5S)-6,6-дифтор-3-бицикло[3.1.0]гексанил]-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>
679		<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1,3-диоксан-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей одно или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ и терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или (II), как описано выше в кратком описании, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смесей; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу лечения заболевания или состояния у млекопитающего, модулируемого потенциалозависимым натриевым каналом, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) или (II), как описано выше в кратком описании настоящего изобретения, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смесей; или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата или пролекарства.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу применения соединений формулы (I) или (II) в качестве стандартов или контролей в анализах *in vitro* или *in vivo* для определения эффективности испытуемых соединений в модуляции потенциалозависимых натриевых каналов.

Конкретные варианты осуществления соединений по настоящему изобретению более подробно описаны ниже в разделе «Получение соединений».

*Применимость и исследование соединений по настоящему изобретению*

В одном из вариантов осуществления настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или (II) в виде их отдельных стереоизомеров, энантиомеров или таутомеров или их смесей; или их фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам, которые применимы для лечения судорожных расстройств, например, эпилепсии и/или эпилептических судорожных расстройств, у млекопитающих, предпочтительно у человека.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) или (II) в виде их отдельных стереоизомеров, энантиомеров или таутомеров или их смесей, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, раскрытые в данном документе, применимы для лечения эпилепсии, судорожных расстройств, парциальных судорог (таких как простые, сложные, вторично генерализованные и фокальные), генерализованных судорог (таких как отсутствующие, миоклонические, атонические, тонические и тонико-клонические) и расстройств, включая светочувствительную эпилепсию, самоиндуцированные обмороки, трудноизлечимую эпилепсию, синдром Ангельмана, доброкачественную роландическую эпилепсию, расстройство CDKL5, детскую и ювенильную абсансную эпилепсию, синдром Драве, эпилепсию лобной доли, синдром дефицита Glut1, гипоталамическую гамартому, инфантильные спазмы/синдром Веста, ювенильную миоклоническую эпилепсию, синдром Ландау-Клеффнера, синдром Леннокса-Гасто (LGS), эпилепсию с миоклоническими абсансами, синдром Охтаха, синдром Панайотопулоса, эпилепсию PCDH19, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию, синдром Расмуссена, синдром кольцевой хромосомы 20, рефлекторные эпилепсии, височную эпилепсию, прогрессирующую миоклоническую эпилепсию Лафоры, нейрокутаные синдромы, комплекс туберозного склероза, раннюю эпилептическую энцефалопатию младенческого возраста, эпилептическую энцефалопатию раннего начала, генерализованную эпилепсию с фебрильными судорогами плюс (GEFS+), синдром Ретта, рассеянный склероз, шизофрению, аутизм, атаксию, гипотонию, пароксизмальную дискинезию, болезнь Альцгеймера и таупатии, включая без ограничения болезнь Альцгеймера, болезнь Пика, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальный синдром, лобно-височные деменции, болезнь с аргирофильной зернистостью, лобно-височную лобарную дегенерацию, глобулярную глиальную таупатию, мутацию MAPT, первичную возрастную таупатию, нейрофибриллярную клубочковую деменцию, хроническую травматическую энцефалопатию (СТЕ), старческую тау-астроглиопатию, синдром Ричардсона, синдром Дауна, паркинсонизм, чистую акинезию с нарушением ходьбы, симптомы двигательных нейронов или мозжечковую атаксию, посттравматические стрессовые расстройства (PTSD) или любую их комбинацию.

Настоящее изобретение легко обеспечивает множество различных способов идентификации средств, модулирующих натриевые каналы, которые применимы в качестве

терапевтических средств. Выявление модуляторов натриевых каналов можно оценить с помощью различных анализов *in vitro* и *in vivo*, например, измерения тока, измерения мембранного потенциала, измерения потока ионов, (например, натрия), измерения концентрации натрия, измерения уровня вторичных мессенджеров и транскрипции, измерения уровней нейротрансмиттеров и использования чувствительных к напряжению красителей, радиоактивных меток, многоэлектродных матриц и электрофизиологический метод фиксации потенциала.

Один из таких протоколов включает скрининг химических средств на способность модулировать активность натриевого канала, тем самым определяя его как модулирующее средство.

В типичном анализе, описанном в (Crestey, F. *et al.*, *ACS Chem Neurosci* (2015), Vol. 6, pp. 1302-1308), AA43279 (Frederiksen, K. *et al.*, *Eur J Neurosci* (2017), Vol. 46, pp. 1887-1896) и Lu AE98134 (von Schoubyea, N.L. *et al.*, *Neurosci Lett* (2018), Vol. 662, pp. 29-35), используют автоматизированные плоскостные методики фиксации потенциала для изучения влияния химического средства на гейтирование натриевых каналов. Представляющие интерес изоформы натриевых каналов стабильно экспрессируются в человеческих эмбриональных клетках почек, и токи, протекающие через эти каналы в ответ на деполяризующий шаг фиксации потенциала от -120 мВ до 0 мВ, измеряли в присутствии возрастающих концентраций химических средств. Площадь под следом натриевого тока, которая коррелирует с величиной потока натрия через клеточную мембрану, использовали для количественной оценки влияния на гейтирование каналов. Другие параметры, измеряемые в анализе, включают пиковый ток, постоянную времени инактивации в открытом состоянии и зависимость от напряжения свойств инактивации в устойчивом состоянии. Ответные реакции по концентрации использовали для определения силы воздействия каждого химического средства на модуляцию гейтирования изоформы натриевого канала. Такие методики известны специалистам в данной области техники и могут быть разработаны с использованием современных технологий в виде анализов с низкой или средней пропускной способностью для оценки соединений на предмет их способности модулировать поведение натриевых каналов.

Результаты этих анализов служат основой для анализа взаимосвязи структура-активность (SAR) между соединениями настоящего изобретения и натриевым каналом. Определенные заместители в основной структуре соединения по настоящему изобретению, как правило, обеспечивают более мощные ингибирующие или потенцирующие соединения. Анализ SAR является одним из инструментов, которые специалисты в данной области техники могут использовать для определения предпочтительных вариантов осуществления соединений по настоящему изобретению для применения в качестве терапевтических средств.

В альтернативном применении настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению могут быть использованы в исследованиях *in vitro* или *in vivo* в качестве иллюстративных средств для сравнения с другими соединениями, также полезными для

лечения или защиты от различных заболеваний, раскрытых в данном документе.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) или (II) в виде их отдельных стереоизомеров, энантиомеров, таутомеров или их смесей; или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, как указано выше в кратком описании, в виде их стереоизомеров, энантиомеров, таутомеров или их смесей, или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, и/или фармацевтические композиции, описанные в данном документе, которые содержат фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и одно или более соединений по настоящему изобретению, как указано выше в кратком описании, в виде их стереоизомера, энантиомера или таутомера или из смесей, или их фармацевтически приемлемую соль, сольват или пролекарство, могут быть использованы для получения лекарственного препарата для лечения заболевания или состояния, опосредованного натриевыми каналами, у млекопитающего.

#### *Фармацевтические композиции и введение*

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I) или (II), описанные выше в кратком описании, в виде их стереоизомеров, энантиомеров или таутомеров или их смесей; или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства. В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединения формулы (I) или (II), как описано выше в кратком описании, в виде их стереоизомеров, энантиомеров, таутомеров или их смесей; или их фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства, в фармацевтически приемлемом носителе, вспомогательном веществе или разбавителе и в количестве, эффективном для модуляции, предпочтительно ингибирования, потенциалозависимых натриевых каналов для лечения определенных заболеваний или состояний, таких как эпилепсия, при введении животному, предпочтительно млекопитающему, наиболее предпочтительно пациенту человеку.

Введение соединений формулы (I) или (II), как описано выше в кратком описании, в виде их стереоизомеров, энантиомеров или таутомеров или их смесей; или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств в чистом виде или в соответствующей фармацевтической композиции, может осуществляться с помощью любого из принятых способов введения средств, предназначенных для подобных применений. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены путем объединения соединения по настоящему изобретению с соответствующим фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом, и могут быть составлены в препараты в твердой, полутвердой, жидкой или газообразной форме, такие как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, ингаляторы, гели, микросферы и аэрозоли. Типичные пути введения таких фармацевтических композиций включают без ограничения пероральное, местное, трансдермальное, ингаляционное, парентеральное, сублингвальное, ректальное, вагинальное и интраназальное. Термин «парентеральный», как используется в данном

документе, включает подкожные инъекции, внутривенные, внутримышечные, интратекальные, интрастернальные инъекции или инфузионные методики. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению составлены таким образом, чтобы обеспечить биодоступность содержащихся в них активных ингредиентов при введении композиции пациенту. Композиции, которые будут вводиться субъекту или пациенту, имеют форму одной или более единиц дозировки, где, например, таблетка может быть одной единицей дозировки, а контейнер с соединением по настоящему изобретению в форме аэрозоля может содержать множество единиц дозировки. Фактические способы получения таких лекарственных форм известны или будут очевидны специалистам в данной области техники; например, см. *The Science and Practice of Pharmacy*, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). В любом случае, вводимая композиция будет содержать терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для лечения представляющего интерес заболевания или состояния в соответствии с настоящим изобретением.

Фармацевтические композиции, используемые в данном документе, также содержат фармацевтически приемлемый носитель, включая любой подходящий разбавитель или вспомогательное вещество, которое включает любое фармацевтическое средство, которое само по себе не вызывает выработку антител, вредных для индивидуума, получающего композицию, и который может быть введен без излишней токсичности. Фармацевтически приемлемые носители включают без ограничения такие жидкости, как вода, солевой раствор, глицерин, этанол и т. п. Подробное обсуждение фармацевтически приемлемых носителей, разбавителей и других вспомогательных веществ представлено в REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. current edition).

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть в форме твердого вещества или жидкости. В одном аспекте носитель(и) представляет(ют) собой твердые частицы, таким образом, композиции находятся, например, в форме таблеток или порошка. Носитель(и) может(гут) быть жидким(и), и композиции могут представлять собой, например, сироп для перорального приема, жидкость для инъекций или аэрозоль, который используется, например, при ингаляционном введении.

При предназначении для перорального введения фармацевтическая композиция предпочтительно находится либо в твердой, либо в жидкой форме, где полутвердые, полужидкие, суспензионные и гелеобразные формы включены в формы, рассматриваемые в данном документе либо как твердые, либо как жидкие.

В качестве твердой композиции для перорального введения фармацевтическая композиция может быть составлена в виде порошка, гранул, прессованной таблетки, пилюли, капсулы, жевательной резинки, капсулы-имплантата или в подобной форме. Такая твердая композиция обычно содержит один или более инертных разбавителей или съедобных носителей. Кроме того, может присутствовать один или более из следующих компонентов: связующие вещества, такие как карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза, микрокристаллическая целлюлоза, трагантовая камедь или желатин; вспомогательные

вещества, такие как крахмал, лактоза или декстрины, разрыхлители, такие как альгиновая кислота, альгинат натрия, примогель, кукурузный крахмал и т. п.; смазывающие вещества, такие как стеарат магния или стеротекс; глиданты, такие как коллоидный диоксид кремния; подсластители, такие как сахароза или сахарин; ароматизатор, такой как мята перечная, метилсалицилат или апельсиновый ароматизатор; и краситель.

Если фармацевтическая композиция находится в форме капсулы, например, желатиновой капсулы, она может содержать, в дополнение к материалам вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как полиэтиленгликоль или масло.

Фармацевтическая композиция может быть в форме жидкости, например, эликсира, сиропа, раствора, эмульсии или суспензии. Жидкость может быть предназначена для перорального введения или для введения путем инъекции, в качестве двух примеров. При предназначении для перорального введения предпочтительная композиция содержит, в дополнение к соединениям по настоящему изобретению, одно или более из подсластителя, консервантов, окрашивающего вещества/красителя и усилителя вкуса. В композицию, предназначенную для введения путем инъекции, может быть включено еще одно или более из поверхностно-активного вещества, консерванта, смачивающего средства, диспергирующего средства, суспендирующего средства, буфера, стабилизатора и изотонического средства.

Жидкие фармацевтические композиции по настоящему изобретению, как в виде растворов, так и в виде суспензий или другой подобной формы, могут включать один или более из следующих адьювантов: стерильные разбавители, такие как вода для инъекций, солевой раствор, предпочтительно, физиологический раствор, раствор Рингера, изотонический раствор хлорида натрия, нелетучие масла, такие как синтетические моно- или диглицериды, которые могут выступать в качестве растворителя или суспендирующей среды, полиэтиленгликоли, глицерин, пропиленгликоль или другие растворители; антибактериальные средства, такие как бензиловый спирт или метилпарабен; антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота или бисульфит натрия; хелатообразующие средства, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота; буферы, такие как ацетаты, цитраты или фосфаты, и средства для регулировки тоничности, такие как хлорид натрия или декстроза. Препарат для парентерального применения может быть заключен в ампулы, одноразовые шприцы или флаконы для нескольких доз из стекла или пластмассы. Физиологический солевой раствор является предпочтительным адьювантом. Инъецируемая фармацевтическая композиция предпочтительно является стерильной.

Жидкая фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, предназначенная как для парентерального, так и для перорального введения, должна содержать такое количество соединения по настоящему изобретению, чтобы была получена подходящая дозировка. Как правило, это количество составляет по меньшей мере 0,01% соединения по настоящему изобретению в композиции. При предназначении для перорального введения это количество может варьироваться и составлять от 0,1 до около 70% от веса композиции. Предпочтительные пероральные фармацевтические композиции

содержат от около 4% до около 50% соединения по настоящему изобретению. Предпочтительные фармацевтические композиции и препараты согласно настоящему изобретению готовят таким образом, чтобы парентеральная единица дозирования содержала от 0,01 до 10% по весу соединения до разбавления в соответствии с настоящим изобретением.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть предназначена для местного введения, в этом случае носитель может подходящим образом содержать раствор, эмульсию, мазь или гелевую основу. Основа, например, может содержать одно или более из следующего: вазелин, ланолин, полиэтиленгликоли, пчелиный воск, минеральное масло, разбавители, такие как вода и спирт, а также эмульгаторы и стабилизаторы. Загустители могут присутствовать в фармацевтической композиции для местного введения. При предназначении для трансдермального введения композиция может включать трансдермальный пластырь или устройство для ионтофореза. Составы для местного применения могут содержать соединение по настоящему изобретению в концентрации от около 0,1 до около 10% вес/об. (вес на единицу объема).

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть предназначена для ректального введения, например, в форме суппозитория, который будет плавиться в прямой кишке и высвобождать лекарственное средство. Композиция для ректального введения может содержать маслянистую основу в качестве подходящего нераздражающего вспомогательного вещества. Такие основы включают без ограничения ланолин, масло какао и полиэтиленгликоль.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может включать различные материалы, которые модифицируют физическую форму твердой или жидкой единицы дозирования. Например, композиция может включать материалы, которые образуют покрывающую оболочку вокруг активных ингредиентов. Материалы, которые образуют покрывающую оболочку, обычно инертны и могут быть выбраны, например, из сахара, шеллака и других кишечнорастворимых средств. В качестве альтернативы активные ингредиенты могут быть заключены в желатиновую капсулу.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению в твердой или жидкой форме может включать средство, которое связывается с соединением по настоящему изобретению и тем самым способствует доставке соединения. Подходящие средства, которые могут действовать в этом качестве, включают моноклональное или поликлональное антитело, белок или липосому.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может состоять из единиц дозирования, которые могут быть введены в виде аэрозоля. Термин «аэрозоль» используется для обозначения различных систем, начиная от систем коллоидной природы и заканчивая системами, состоящими из упаковок под давлением. Доставка может осуществляться с помощью сжиженного или сжатого газа или с помощью подходящей насосной системы, которая распределяет активные ингредиенты. Аэрозоли соединений по настоящему изобретению могут доставляться в однофазных, двухфазных или трехфазных

системах для доставки активного(ых) ингредиента(ов). Доставка аэрозоля включает необходимый контейнер, активаторы, клапаны, субконтейнеры и т. п., которые вместе могут составлять комплект. Специалист в данной области техники без лишних экспериментов может определить предпочтительные аэрозоли.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены по методике, хорошо известной в фармацевтической области. Например, фармацевтическая композиция, предназначенная для введения путем инъекции, может быть приготовлена путем объединения соединения по настоящему изобретению со стерильной дистиллированной водой с образованием раствора. Для облегчения образования гомогенного раствора или суспензии может быть добавлено поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активные вещества представляют собой соединения, которые нековалентно взаимодействуют с соединением по настоящему изобретению таким образом, чтобы облегчить растворение или гомогенную суспензию соединения в водной системе доставки.

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли вводят в терапевтически эффективном количестве, которое будет изменяться в зависимости от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения; метаболическую стабильность и продолжительность действия соединения; возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и питание пациента; способ и время введения; скорость выведения; комбинацию лекарственных средств; тяжесть конкретного расстройства или состояния; и субъекта, проходящего терапию. Как правило, терапевтически эффективная ежедневная доза составляет (для млекопитающего весом 70 кг) от около 0,001 мг/кг (*m. e.* 0,07 мг) до около 100 мг/кг (*m. e.* 7,0 г); предпочтительно терапевтически эффективная доза составляет (для млекопитающего весом 70 кг) от около 0,01 мг/кг (*m. e.* 0,7 мг) до около 50 мг/кг (*m. e.* 3,5 г); более предпочтительно терапевтически эффективная доза составляет (для млекопитающего весом 70 кг) от около 1 мг/кг (*m. e.* 70 мг) до около 25 мг/кг (*m. e.* 1,75 г).

Диапазоны эффективных доз, приведенные в данном документе, не предназначены для ограничения и представляют собой предпочтительные диапазоны доз. Однако наиболее предпочтительная дозировка будет подбираться в зависимости от конкретного субъекта, что понятно и определимо специалистом в соответствующей области техники. (см., например, Berkow et al., eds., *The Merck Manual*, 16<sup>th</sup> edition, Merck and Co., Rahway, N.J., 1992; Goodman et al., eds., *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10<sup>th</sup> edition, Pergamon Press, Inc., Elmsford, N.Y., (2001); Avery's *Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 3rd edition, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987), Ebadi, *Pharmacology*, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolci et al., eds., *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18<sup>th</sup> edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1990); Katzung, *Basic and Clinical Pharmacology*, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)).

При необходимости общая доза, необходимая для каждого курса лечения, может быть введена несколькими дозами или одной дозой в течение дня. В общем случае, лечение

начинают с более маленьких доз, которые меньше оптимальной дозы соединения. Затем дозу увеличивают путем небольших приращений до тех пор, пока не достигнут оптимального эффекта при данных обстоятельствах. Диагностическое фармацевтическое соединение или композиция могут быть введены отдельно или в сочетании с другими диагностическими и/или фармацевтическими средствами, направленными на патологию, или направленными на другие симптомы патологии. Реципиентами для введения соединений и/или композиций по настоящему изобретению могут быть любые позвоночные животные, такие как млекопитающие. Среди млекопитающих предпочтительными реципиентами являются млекопитающие из отрядов приматов (включая людей, высших обезьян и низших обезьян), парнокопытных (включая лошадей, коз, коров, овец, свиней), грызунов (включая мышей, крыс, кроликов и хомяков) и плотоядных (включая кошек и собак). Среди птиц предпочтительными реципиентами являются индейки, куры и другие представители того же порядка. Наиболее предпочтительными реципиентами являются люди.

При местном применении предпочтительно вводить эффективное количество фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению в целевую область, *например*, поверхности кожи, слизистые оболочки и т. п., которые прилегают к периферическим нейронам, подлежащим лечению. Это количество обычно составляет от около 0,0001 мг до около 1 г соединения по настоящему изобретению на применение, в зависимости от области, подлежащей лечению, от того, является ли применение диагностическим, профилактическим или терапевтическим, от тяжести симптомов и от природы используемой среды-носителя для местного применения. Предпочтительным препаратом для местного применения является мазь, в которой на один кубический сантиметр мазевой основы приходится от около 0,001 до около 50 мг активного ингредиента. Фармацевтическая композиция может быть составлена в виде трансдермальных композиций или устройств трансдермальной доставки («пластырей»). Такие композиции включают, например, основную часть, резервуар для активного соединения, контрольную мембрану, подложку и контактный клей. Такие трансдермальные пластыри могут быть использованы для обеспечения непрерывной пульсирующей доставки соединений по настоящему изобретению или по запросу, если это необходимо.

Композиции по настоящему изобретению могут быть составлены таким образом, чтобы обеспечить быстрое, устойчивое или отсроченное высвобождение активного ингредиента после введения пациенту с помощью процедур, известных в данной области техники. Системы доставки лекарств с контролируемым высвобождением включают системы осмотических насосов и растворимые системы, содержащие резервуары с полимерным покрытием или матричные составы лекарственных средств с полимерной матрицей. Примеры систем с контролируемым высвобождением приведены в патентах США №№ 3,845,770 и 4,326,525 и в P. J. Kuzma *et al.*, *Regional Anesthesia* 22 (6): 543-551 (1997), все из которых включены в данный документ посредством ссылки.

Композиции по настоящему изобретению также могут быть доставлены через

интраназальные системы доставки лекарств для местной, системной и переходящей из носа в мозг медицинской терапии. Технология Controlled Particle Dispersion (CPD)<sup>TM</sup>, традиционные флаконы для назального распыления, ингаляторы или небулайзеры известны специалистам в данной области техники для обеспечения эффективной местной и системной доставки лекарственных средств путем воздействия на обонятельную область и околоносовые пазухи.

Настоящее изобретение также относится к интравагинальному устройству доставки лекарственных средств в оболочке или сердцевине, пригодному для введения особи женского пола человека или животного. Устройство может содержать активный фармацевтический ингредиент в полимерной матрице, окруженной оболочкой, и способно высвобождать соединение по сути в нулевом порядке на ежедневной основе, подобно устройствам, используемым для применения тестостерона, как описано в опубликованной РСТ патентной заявке № WO 98/50016.

Современные способы внутриглазной доставки включают местное введение (глазные капли), субконъюнктивальные инъекции, периокулярные инъекции, интравитреальные инъекции, хирургические имплантаты и ионтофорез (использование небольшого электрического тока для переноса ионизированных лекарственных средств в ткани организма и через них). Специалисты в данной области техники сочетают наиболее подходящие вспомогательные вещества с соединением для безопасного и эффективного внутриглазного введения.

Наиболее подходящий путь будет зависеть от характера и тяжести заболевания, которое лечат. Специалисты в данной области техники также знакомы с определением способов введения (*например*, перорального, внутривенного, ингаляционного, подкожного, ректального и т. п.), лекарственных форм, подходящих фармацевтических вспомогательных веществ и других вопросов, связанных с доставкой соединений нуждающемуся в них субъекту.

#### *КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ*

Соединения по настоящему изобретению можно эффективно сочетать с одним или более другими соединениями по настоящему изобретению или одним или более другими терапевтическими средствами, или любой их комбинацией, при лечении заболеваний и состояний, опосредованных натриевыми каналами. Например, соединение по настоящему изобретению может быть введено одновременно, последовательно или отдельно в комбинации с другими терапевтическими средствами, включая без ограничения:

ацетазоламид (Diamox), бриварацетам (Briviact), каннабидиол (Epidiolex), карбамазепин (Tegretol), ценобамат (Xcopri), клобазам (Frisium), клоназепам (Klonopin), эсликарбазепина ацетат (Aptiom, Zebinix), этосуксимид (Zarontin), фелбамат (Felbatol), фенфлюрамин (Fintepla), габапентин (Neurontin), лакосамид (Vimpat), ламотриджин (Lamictal), леветирацетам (Keppra), окскарбазепин (Trileptal), перампанел (Fycompa), фенобарбитал (Luminal), фенитоин (Dilantin), прегабалин (Lyrica), примидон, ретигабин (Ezogabine), руфинамид (Banzel), стирипентол (Diacomit), сультиам, тиагабин (Gabitril),

топирамат (Торатах), вальпроат (Depakote), вигабатрин (Sabril), зонисамид (Zonegran).

Как используется в данном документе, «комбинация» относится к любой смеси или пермутации одного или более соединений по настоящему изобретению и одного или более других соединений по настоящему изобретению или одного или более дополнительных терапевтических средств. Если из контекста не ясно иное, «комбинация» может включать одновременную или последовательную доставку соединения по настоящему изобретению с одним или более терапевтическими средствами. Если из контекста не ясно иное, «комбинация» может включать лекарственные формы соединения по настоящему изобретению с другим терапевтическим средством. Если из контекста не ясно иное, «комбинация» может включать пути введения соединения по настоящему изобретению с другим терапевтическим средством. Если из контекста не ясно иное, «комбинация» может включать составы соединения по настоящему изобретению с другим терапевтическим средством. Лекарственные формы, пути введения и фармацевтические композиции включают без ограничения те, которые описаны в данном документе.

#### *НАБОРЫ ИЗ ЧАСТЕЙ*

Настоящее изобретение также относится к наборам, содержащим фармацевтическую композицию, включающую одно или более соединений по настоящему изобретению. Набор также включает инструкции по применению фармацевтической композиции для модуляции активности натриевых каналов, для лечения судорожного расстройства, такого как эпилепсия, а также другие полезные свойства, как раскрыто в данном документе. Предпочтительно, коммерческая упаковка будет содержать одну или более единичных доз фармацевтической композиции. Например, такая единичная доза может представлять собой количество, достаточное для приготовления внутривенной инъекции. Специалистам в данной области очевидно, что соединения, чувствительные к свету и/или воздуху, могут требовать специальной упаковки и/или состава. Например, можно использовать непрозрачную для света упаковку, и/или герметично закрытую от контакта с окружающим воздухом, и/или составленную с подходящими покрытиями или вспомогательными веществами.

#### *ПОЛУЧЕНИЕ СОЕДИНЕНИЙ*

Следующие схемы реакций иллюстрируют способы получения соединений по настоящему изобретению, *т. е.* соединений формулы (I) или (II), как описано выше в кратком описании, в виде их стереоизомеров, энантиомеров или таутомеров или их смесей; или их фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Также подразумевается, что специалист в данной области техники сможет получить соединения по настоящему изобретению аналогичными способами или способами, известными специалисту в данной области техники. Также подразумевается, что специалист в данной области техники сможет получить аналогичным образом, как описано ниже, другие соединения по настоящему изобретению, конкретно не проиллюстрированные ниже, с использованием соответствующих исходных компонентов и модификацией параметров синтеза по мере необходимости. В целом, исходные

компоненты могут быть получены из таких источников, как Sigma Aldrich, Alfa Aesar, Combi-Blocks, Oakwood Chemicals, Matrix Scientific и TCI, и т. п., или синтезированы в соответствии с источниками, известными специалистам в данной области техники (см., например, M.B. Smith and J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6th edition (Wiley, 2007)), или приготовленные, как описано в данном документе.

Также подразумевается, что в последующем описании комбинации заместителей и/или переменных в изображенных формулах допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к стабильным соединениям.

Также специалистам в данной области техники будет понятно, что в процессе, описанном ниже, функциональные группы промежуточных соединений могут нуждаться в защите подходящими защитными группами. Такие функциональные группы включают гидроксид-, амино-, меркапто- и карбоновую кислоту. Подходящие защитные группы для гидроксидов включают триалкилсилил или диарилалкилсилил (например, *трет*-бутилдиметилсилил, *трет*-бутилдифенилсилил или триметилсилил), тетрагидропиранил, бензил и т. п. Подходящие защитные группы для аминов включают *трет*-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, *пара*-метоксибензил, тритил и т. п.

Защитные группы могут быть добавлены или удалены в соответствии со стандартными методиками, которые известны специалистам в данной области техники и описаны в данном документе.

Применение защитных групп подробно описано в Greene, T.W. and P.G.M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (2006), 4<sup>th</sup> Ed., Wiley. Защитная группа также может представлять собой полимерную смолу, такую как смола Ванга или 2-хлоротритил-хлоридная смола.

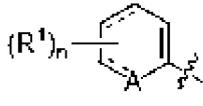
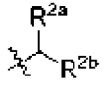
Также специалистам в данной области техники понятно, что хотя такие защищенные производные соединений по настоящему изобретению могут не обладать фармакологической активностью как таковой, их можно вводить млекопитающему, после чего они будут метаболизироваться в организме с образованием соединений по настоящему изобретению, которые являются фармакологически активными. Следовательно, такие производные могут быть описаны как «пролекарства». Все пролекарства соединений формулы (I) или (II) включены в объем настоящего изобретения.

Соединения формулы (I) или (II) могут содержать по меньшей мере один асимметричный атом углерода и, таким образом, могут существовать в виде рацематов, энантиомеров и/или диастереоизомеров. Конкретные энантиомеры или диастереоизомеры могут быть получены путем использования соответствующего хирального исходного материала или с помощью применения подходящих асимметричных способов синтеза. Альтернативно, диастереоизомерные смеси или рацемические смеси соединений формулы (I) или (II) могут быть расщеплены на свои соответствующие энантиомеры или диастереоизомеры. Способы разрешения диастереоизомерных смесей или рацемических смесей соединений формулы (I) или (II), описанных в данном документе, или промежуточных соединений, полученных в данном документе, хорошо известны в данной

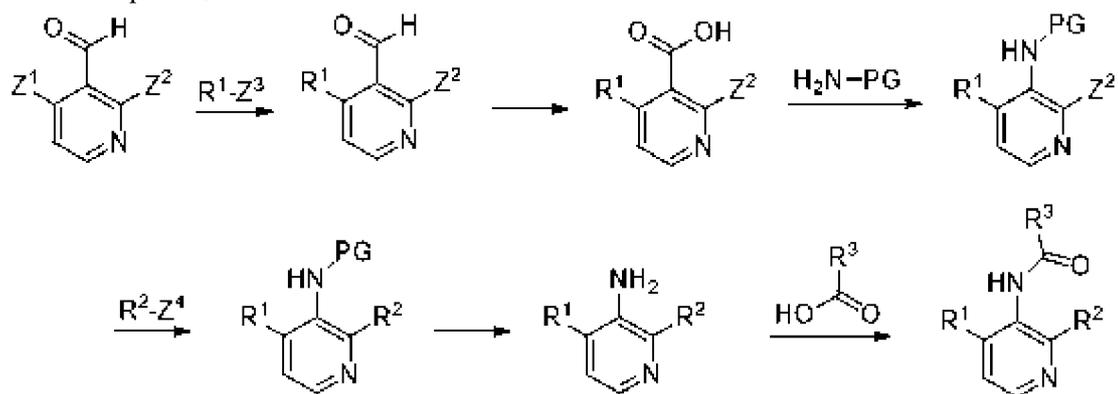
области техники (*например*, E.L. Eliel and S.H. Wilen, в *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1994; Chapter 7, и ссылки, приведенные в ней). Подходящие процессы, такие как кристаллизация (*например*, избирательная кристаллизация, избирательная кристаллизация в присутствии добавок), асимметрическое превращение рацематов, химическое разделение (*например*, образование и разделение диастереомеров, таких как диастереомерные смеси солей, или применение других растворяющих средств; разделение посредством комплексов и включения соединений), кинетическое расщепление (*например*, с помощью катализатора тартрата титана), ферментативное расщепление (*например*, опосредованное липазой) и хроматографическое разделение (*например*, ВЭЖХ с хиральной неподвижной фазой и/или с технологией псевдодвижущегося слоя или сверхкритической жидкостной хроматографии и связанные технологии) являются некоторыми из примеров, которые могут быть применены (см., *например*, T.J. Ward, *Analytical Chemistry*, 2002, 2863-2872).

В целом, соединения формулы (I) или (II), описанные выше в кратком описании, могут быть синтезированы в соответствии с общей процедурой, описанной ниже на схемах реакций 1-13, где соответствующие исходные материалы, реагенты, группы заместителей, участники сочетания, защитные группы и т. п. выбраны для проведения реакций, как показано, чтобы получить требуемое соединение формулы (I) или (II).

Например, в некоторых вариантах осуществления схем реакций 1-13  $R^1$

представляет ,  $R^2$  представляет , PG представляет собой защитную группу (*например*, защитную группу для амина, такую как Boc или Fmoc),  $Z^1$  представляет собой галоген (*например*, F, Cl, Br или I),  $Z^2$  представляет собой галоген (*например*, F, Cl, Br или I),  $Z^3$  представляет собой подходящий участник сочетания с  $Z^1$  (*например*, бороновую кислоту или сложный эфир),  $Z^4$  представляет собой подходящий участник сочетания с  $Z^2$  (*например*, карбоновую кислоту, бороновую кислоту или сложный эфир),  $Z^5$  представляет собой галоген (*например*, F, Cl, Br или I),  $Z^6$  представляет собой подходящий участник сочетания с  $Z^5$  (*например*, диалкиламин),  $Z^7$  представляет собой галоген (*например*, F, Cl, Br или I) и X представляет собой кислород или углерод.  $X^1$  представляет собой подходящую группу сочетания (*т. е.* способную реагировать с  $Z^5$ ), образующую линкер. В некоторых вариантах осуществления  $-X^1-R^{8b'}$  представляет собой  $R^{8b}$ . Другие переменные группы (*например*,  $R^3$ ) являются такими, как определено в настоящем изобретении.

## Схема реакции 1



## Схема реакции 2

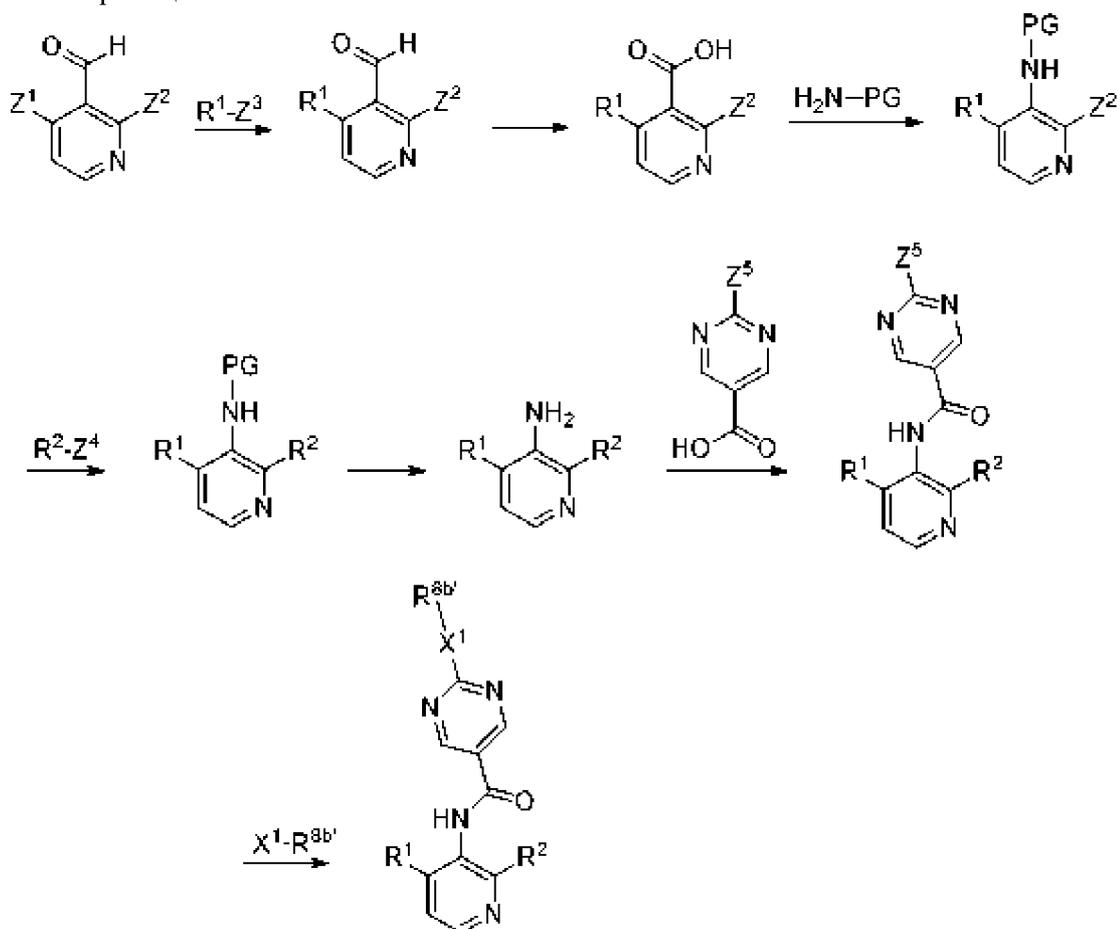


Схема реакции 3

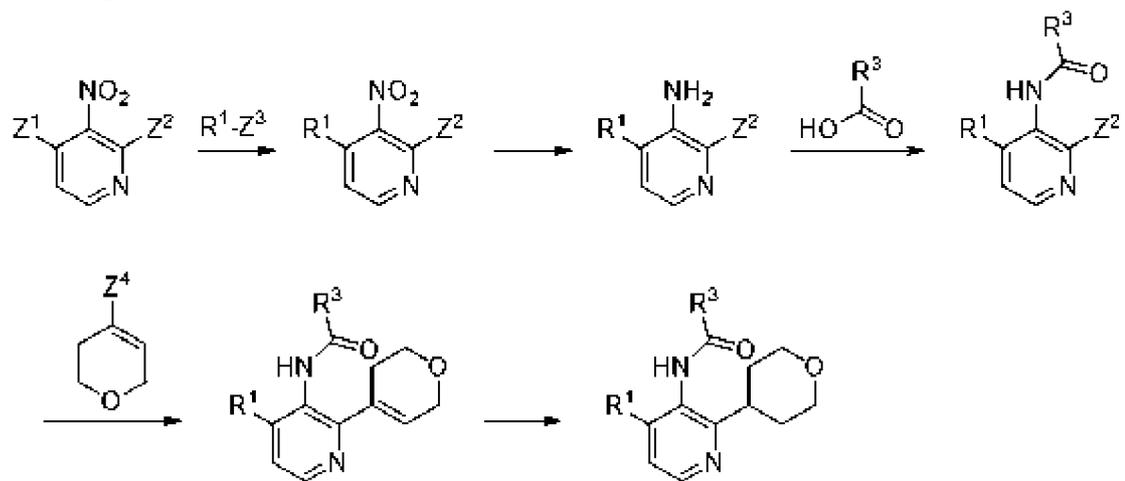


Схема реакции 4

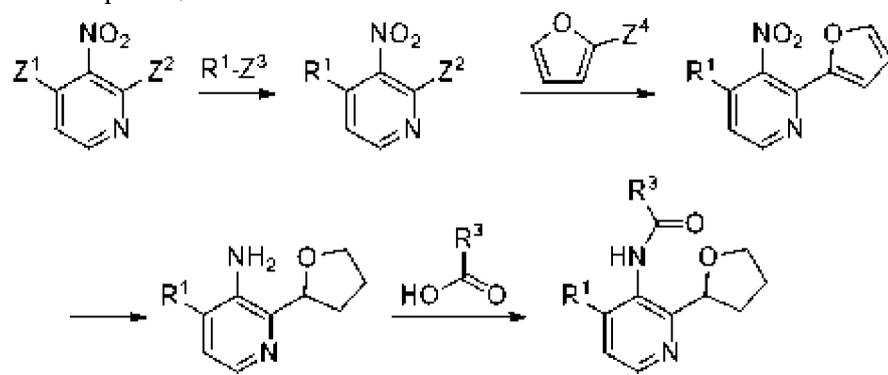


Схема реакции 5

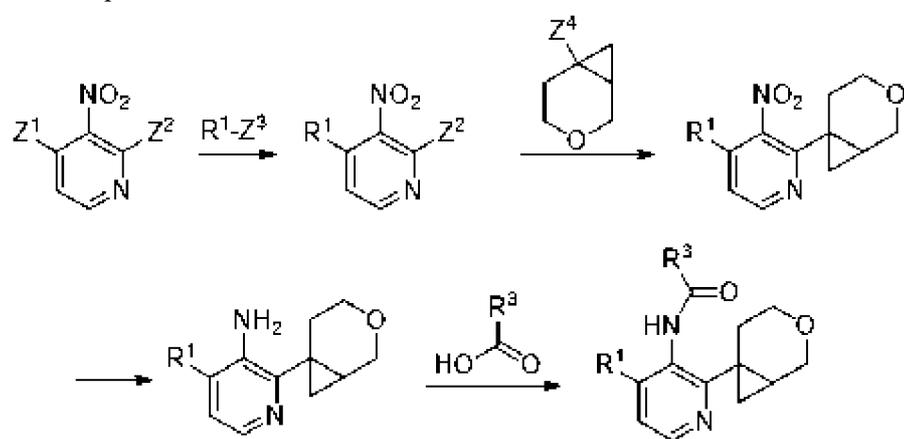


Схема реакции 6

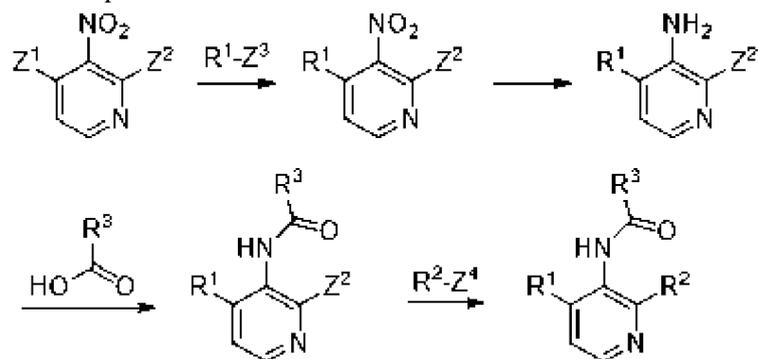


Схема реакции 7

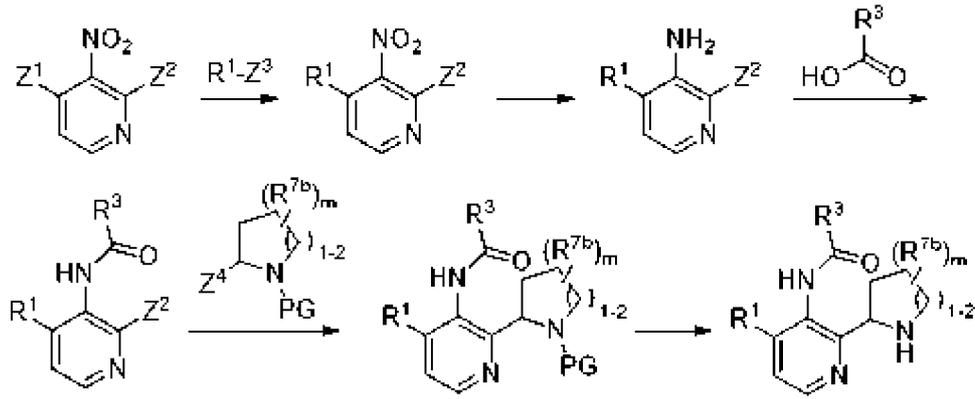


Схема реакции 8

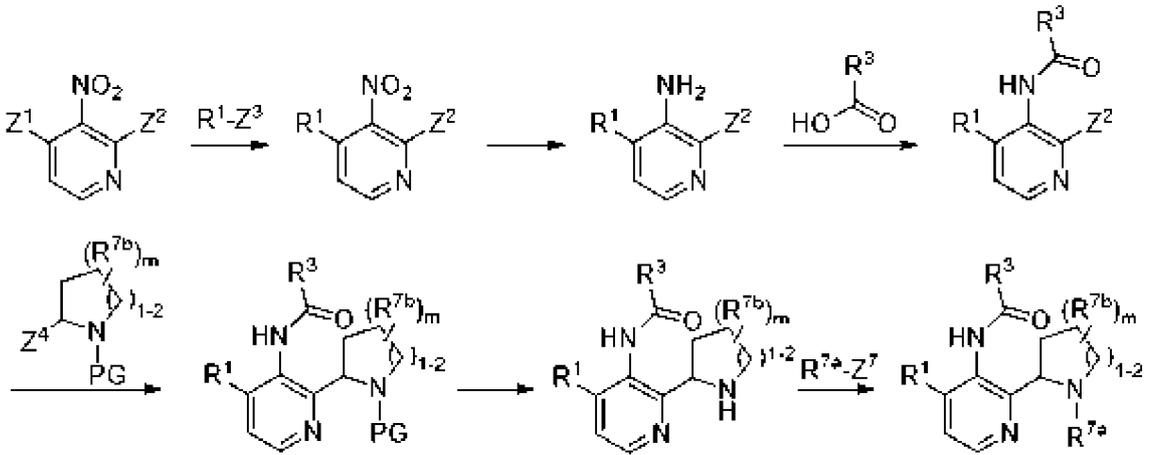


Схема реакции 9

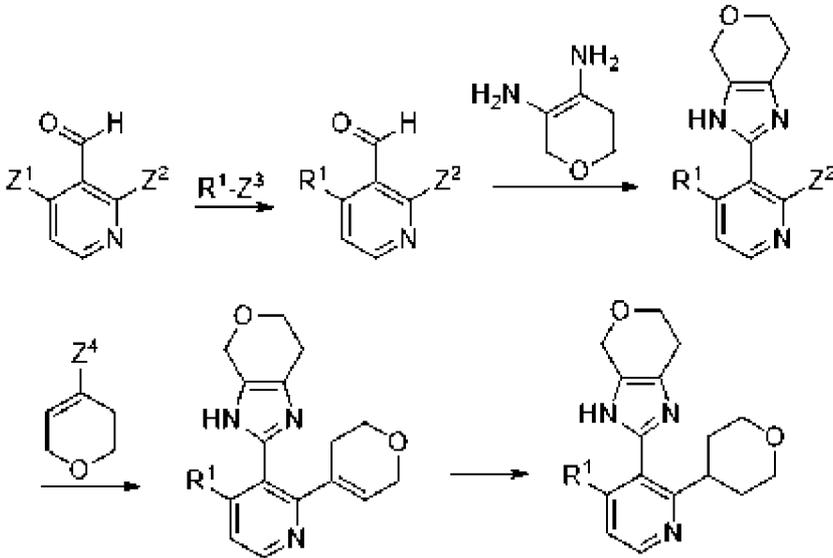


Схема реакции 10

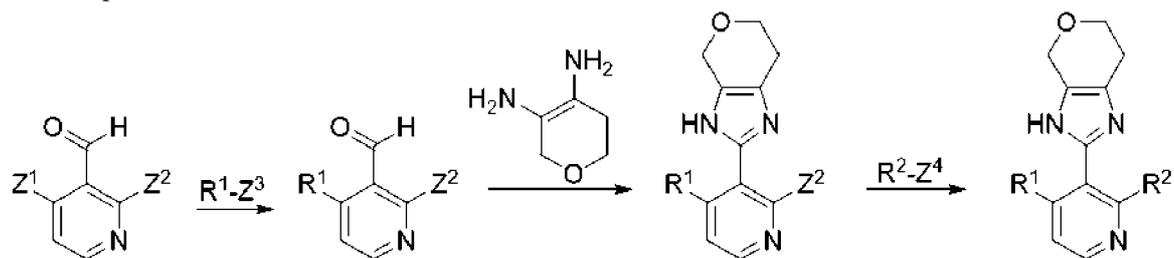


Схема реакции 11

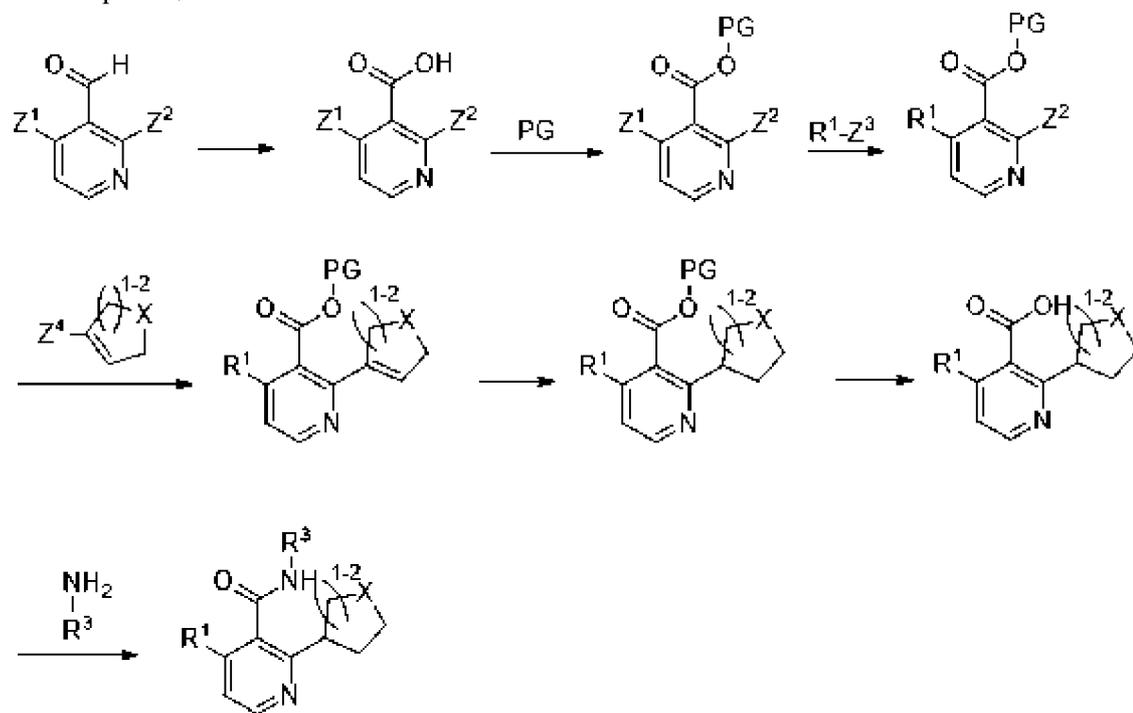


Схема реакции 12

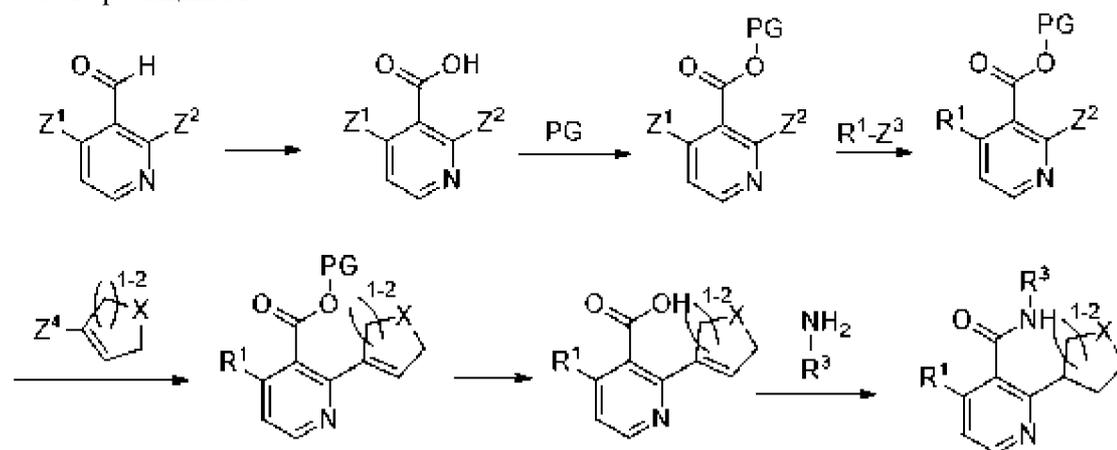
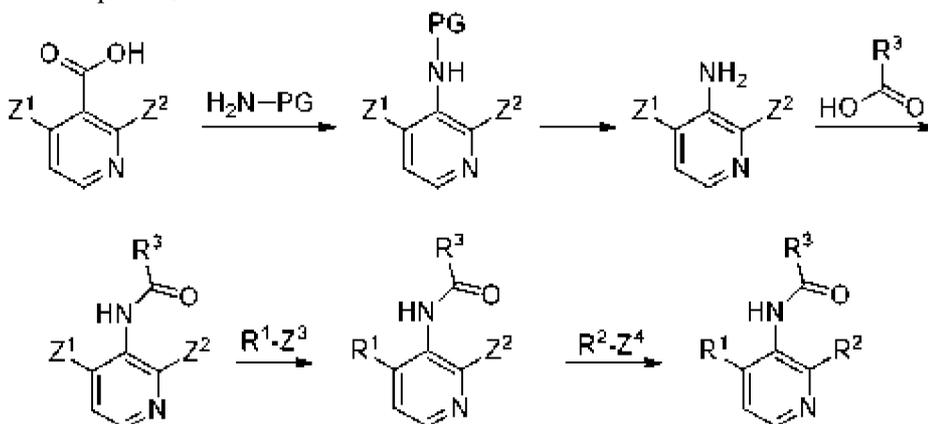


Схема реакции 13



Все соединения, описанные ниже как полученные, которые могут существовать в форме свободных основания или кислоты, можно превращать в их фармацевтически приемлемые соли путем обработки соответствующими неорганическими или органическими основанием или кислотой. Соли соединений, полученных ниже, можно превращать в форму их свободных основания или кислоты с помощью стандартных методик. Кроме того, все соединения по настоящему изобретению, которые содержат кислотную или сложноэфирную группу, можно превращать в соответствующие сложный эфир или кислоту, соответственно, способами, известными специалисту в данной области техники, или способами, описанными в данном документе.

Настоящее изобретение также относится к новым промежуточным соединениям, как определено выше, всем их солям, сольватам и комплексам и всем сольватам и комплексам их солей, как определено выше в данном документе, для соединений формулы (I) или (II). Настоящее изобретение включает все полиморфы вышеупомянутых видов и их кристаллические формы.

Также подразумевается, что варианты осуществления, раскрытые в данном документе, охватывают все соединения, которые являются изотопно-мечеными, если один или более атомов заменены атомом с другой атомной массой или массовым числом. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора, хлора и йода, такие как <sup>2</sup>H, <sup>3</sup>H, <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, <sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>31</sup>P, <sup>32</sup>P, <sup>35</sup>S, <sup>18</sup>F, <sup>36</sup>Cl, <sup>123</sup>I и <sup>125</sup>I, соответственно.

Изотопно-меченые соединения обычно можно получить обычными методиками, известными специалистам в данной области техники, или процессами, аналогичными описанным ниже и в следующих примерах, с использованием соответствующего изотопно-меченого реагента вместо ранее использовавшегося не меченого изотопом реагента.

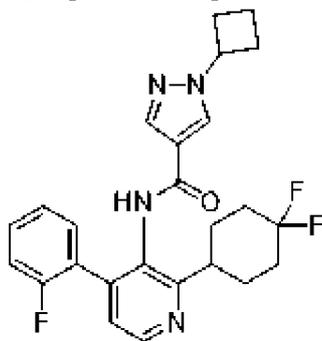
Следующие примеры, направленные на синтез соединений по настоящему изобретению, и следующие биологические примеры приведены в качестве руководства для помощи в практическом применении настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

В приведенных ниже получениях и примерах, если не указано иное, все температуры

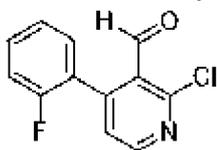
указаны в градусах Цельсия. Коммерчески доступные реагенты были приобретены у таких поставщиков, как Sigma Aldrich, Alfa Aesar, Combi-Blocks, Oakwood Chemicals, Matrix Scientific и TCI, и т.п. и использовались без дополнительной очистки, если не указано иное. Как правило, реакции, описанные ниже, проводили под избыточным давлением азота или аргона или с помощью осушительной трубки (если не указано иное) в безводных растворителях, и реакционные колбы обычно снабжали резиновыми перегородками для введения субстратов и реагентов через шприц. Стеклопосуда была высушена в печи и/или высушена термическим способом. Выход продукта не оптимизировали. Точки плавления определяли на высокотемпературном приборе Büchi и не корректировали. Данные  $^1\text{H}$  ЯМР,  $^{19}\text{F}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР получали в дейтерированных растворах растворителей  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-}d_6$ ,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ,  $\text{CD}_3\text{CN}$  или ацетон- $d_6$  с химическими сдвигами ( $\delta$ ), представленными в частях на миллион (ч./млн.) относительно триметилсилана (TMS) или остаточных пиков недеийтерированного растворителя в качестве эталонного стандарта. Данные представлены следующим образом, если применимо: химический сдвиг, мультиплетность, константа связи в Гц и количество протонов, атомов фтора или углерода. При описании мультиплетности пиков используются следующие сокращения: с (синглет), д (дублет), т (триплет), к (квартет), м (мультиплет), уш. (уширенный), дд (двойной дублет), дт (двойной триплет). Константы связи, если они указаны, приводятся в Гц (герц).

#### Пример 1

Синтез 1-циклобутил-*N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамида



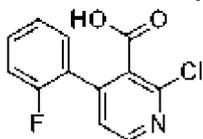
#### Стадия 1. Получение 2-хлор-4-(2-фторфенил)никотинальдегида



Смесь 2-хлор-4-йодоникотинальдегида (6,95 г, 26,0 ммоль), 1,4-диоксана (86 мл) и воды (10 мл) обрызгивали азотом в течение 10 мин. Колбу заполняли 2-фторфенилбороновой кислотой (4,0 г, 29 ммоль), карбонатом калия (9,0 г, 65 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладием (II), комплексом с дихлорметаном (2,22 г, 2,60 ммоль), и обрызгивали в течение 2 мин. Реакционную смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили этилацетатом (300 мл). Органический слой промывали насыщенным хлоридом

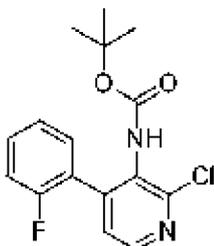
аммония (2 × 100 мл) и соевым раствором (150 мл). Органический раствор сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 0-30% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла, которое затвердевало при стоянии (5,82 г, выход 95%): МС (ИЭР+)  $m/z$  235,0 (M+1), 237,0 (M+1).

Стадия 2. Получение 2-хлор-4-(2-фторфенил)никотиновой кислоты



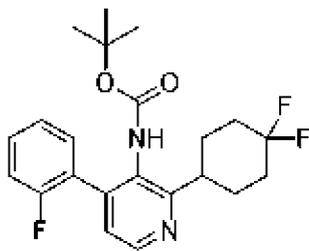
Смесь 2-хлор-4-(2-фторфенил)никотинальдегида (5,0 г, 21 ммоль), 1,4-диоксана (185 мл) и воды (36 мл) охлаждали на бане со льдом/водой. К этому раствору добавляли перманганат калия (5,02 г, 31,8 ммоль). Раствор нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 4 ч. pH раствора довели до >12 с помощью 5 М раствора гидроксида натрия (5 мл) и фильтровали. pH фильтрата довели до <5 с использованием концентрированной хлористоводородной кислоты (8 мл). Водную смесь разводили этилацетатом (300 мл) и разделяли. Органический слой промывали соевым раствором (2 × 100 мл). Органический раствор сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Бесцветное масло использовали без дополнительной очистки (4,8 г, выход 90%): МС (ИЭР+)  $m/z$  252,0 (M+1), 254,0 (M+1).

Стадия 3. Получение *трет*-бутил-*N*-[2-хлор-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]карбамата



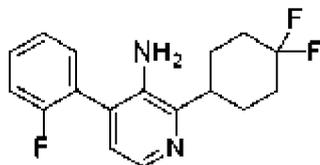
К раствору 2-хлор-4-(2-фторфенил)никотиновой кислоты (1,20 г, 4,77 ммоль) в *трет*-бутаноле (22,6 мл) и *N,N*-диметилформамиде (22,6 мл) добавляли дифенилфосфоновый азид и триэтиламин (1,21 г, 11,9 ммоль). Раствор нагревали при 95°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (500 мл). Реакционную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (3 × 100 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 0-25% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (1,27 г, выход 83%): МС (ИЭР+)  $m/z$  323,2 (M+1), 325,2 (M+1).

Стадия 4. Получение *трет*-бутил-*N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]карбамата



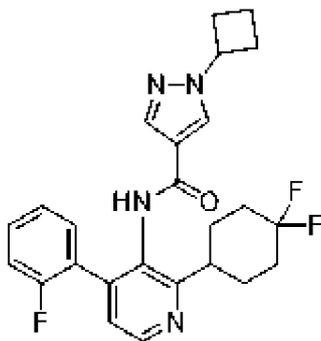
В сосуд, содержащий *tert*-бутил-*N*-[2-хлор-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]карбамат (1,07 г, 3,32 ммоль), добавляли 4,4-дифторциклогексанкарбоновую кислоту (0,93 г, 5,7 ммоль), (4,4"-ди-*tert*-бутил-2,2"-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфат (0,037 г, 0,033 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никель (0,073 г, 0,33 ммоль), 4-*tert*-бутил-2-(4-*tert*-бутил-2-пиридил)пиридин (0,13 г, 0,50 ммоль), карбонат цезия (1,95 г, 5,98 ммоль) и *N,N*-диметилформамид (55 мл). Сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (250 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 0-20% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,82 г, выход 61%): МС (ИЭР+)  $m/z$  407,2 (M+1).

Стадия 5. Получение 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-амина



К смеси *tert*-бутил-*N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]карбамата (0,82 г, 2,5 ммоль) в 1,4-диоксане (4,0 мл) добавляли 4 М хлороводород в 1,4-диоксане (7,5 мл, 30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (90 мл) и промывали насыщенным раствором гидроксида аммония (2 × 20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 0-40% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,61 г, выход 98%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,26-7,07 (м, 4H), 6,93 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 3,71-3,65 (с, 2H), 2,82-2,77 (м, 1H), 2,35-2,27 (м, 2H), 2,18-2,08 (м, 2H), 2,04-1,98 (м, 2H), 1,96-1,82 (м, 2H); МС (ИЭР+)  $m/z$  307,2 (M+1).

Стадия 6. Получение 1-циклобутил-*N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]пиразол-4-карбоксамид

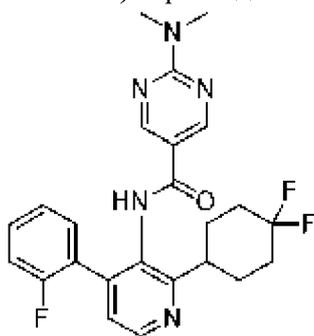


К смеси 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-амина

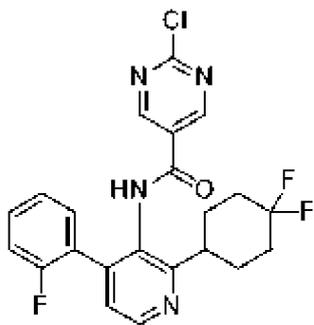
(0,050 г, 0,16 ммоль), 1-циклобутил-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (0,041 г, 0,24 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,10 г, 0,41 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (3,3 мл). Раствор нагревали при 55°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,21 г, 1,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (100 мл). Реакционную смесь промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-80% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,021 г, выход 28%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,56 (с, 1H), 8,56 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,21 (д, *J*=0,4 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,41-7,23 (м, 4H), 7,18 (тд, *J*=7,5, 1,1 Гц, 1H), 4,83 (квинтет, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H), 2,47-2,32 (м, 4H), 2,12-2,06 (м, 2H), 1,93-1,73 (м, 8H); МС (ИЭР+) *m/z* 455,2 (M+1).

Пример 2

Синтез *N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-(диметиламино)пиримидин-5-карбоксамид

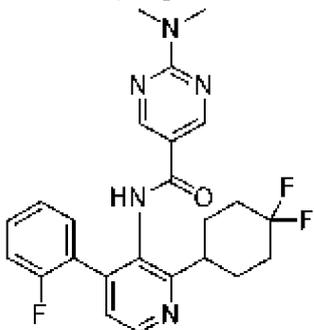


Стадия 1. Получение 2-хлор-*N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]пиримидин-5-карбоксамид



К смеси 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиримидин-3-амин (0,20 г, 0,65 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,16 г, 0,98 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиримидиния йодида (0,42 г, 1,6 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (13 мл). Раствор нагревали при 55°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,84 г, 6,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 45 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (100 мл). Реакционную смесь промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-50% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,23 г, выход 80%): МС (ИЭР+)  $m/z$  447,2 (M+1), 447,2 (M+1).

Стадия 2. Получение *N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиримидил]-2-(диметиламино)пиримидин-5-карбоксамид

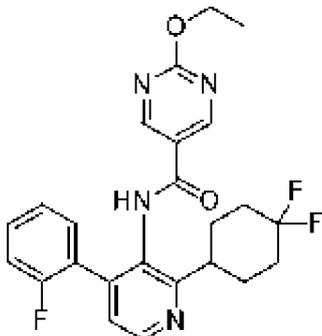


К смеси 2-хлор-*N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиримидил]пиримидин-5-карбоксамид (0,080 г, 0,18 ммоль) в безводном 1-метил-2-пирролидиноне (0,4 мл) добавляли диметиламина гидрохлорид (0,15 г, 1,8 ммоль) и 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,014 г, 0,36 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-100% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,024 г, выход 29%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,82 (с, 1H), 8,63 (с, 2H), 8,58 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,41-7,31 (м, 3H), 7,29-7,24 (м,

1H), 7,20 (тд,  $J=7,5$ , 1,1 Гц, 1H), 3,16 (д,  $J=6,3$  Гц, 7H), 2,11-2,07 (м, 2H), 1,94-1,86 (м, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  456,2 (M+1).

### Пример 3

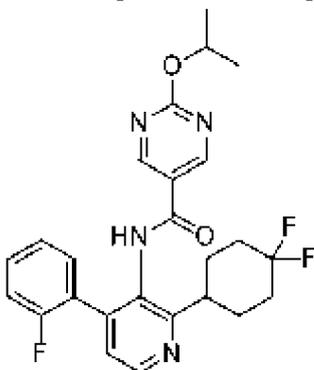
Синтез  $N$ -[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-этоксипиримидин-5-карбоксамида



К 2-хлор- $N$ -[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]пиримидин-5-карбоксамиду (0,080 г, 0,18 ммоль) добавляли безводный этанол (0,6 мл) и 60% дисперсию гидроксида натрия в минеральном масле (0,014 г, 0,36 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония ( $2 \times 50$  мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-100% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,018 г, выход 21%):  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,17 (с, 1H), 8,85-8,83 (м, 2H), 8,60 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 3H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,22 (тд,  $J=7,5$ , 1,1 Гц, 1H), 4,42 (к,  $J=7,1$  Гц, 2H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 2H), 1,98-1,83 (м, 6H), 1,35 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  457,0 (M+1).

### Пример 4

Синтез  $N$ -[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-изопропокси-пиримидин-5-карбоксамида

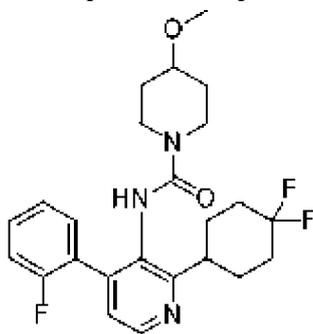


К 2-хлор- $N$ -[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]пиримидин-5-карбоксамиду (0,080 г, 0,18 ммоль) добавляли безводный изопропанол (0,6 мл), безводный 1-метил-2-пирролидинон (0,40 мл) и 60% дисперсию гидроксида натрия в минеральном масле (0,014 г, 0,36 ммоль). Раствор перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь

разводили этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-100% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,020 г, выход 21%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,15 (д, *J*=6,7 Гц, 1H), 8,83 (д, *J*=3,7 Гц, 2H), 8,60 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,44-7,33 (м, 3H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,22 (тд, *J*=7,5, 1,1 Гц, 1H), 5,26 (квинтет, *J*=6,2 Гц, 1H), 3,19-3,15 (м, 1H), 2,12-2,06 (м, 2H), 2,02-1,85 (м, 6H), 1,34 (т, *J*=4,1 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 471,4 (M+1).

#### Пример 5

Синтез *N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-4-метоксипиперидин-1-карбоксамид

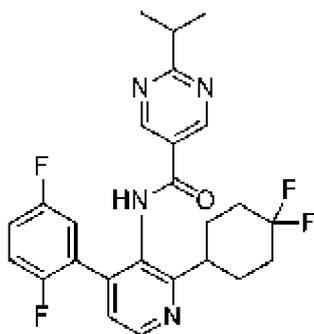


К 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-амину

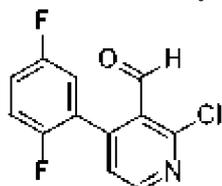
(0,10 г, 0,34 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (1,1 мл) и смесь охлаждали на бане со льдом/водой. Добавляли твердый трифосген (0,058 г, 0,20 ммоль). Раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем нагревали до температуры окружающей среды в течение 1 ч. К раствору добавляли 4-метоксипиперидин (0,1 г, 1,0 ммоль), безводный тетрагидрофуран (1,1 мл) и добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,42 г, 3,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл), промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-100% этилацетата в гептане, а затем растиранием с диэтиловым эфиром (5 мл) и фильтрацией получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,036 г, выход 23%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,46 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,43 (дддд, *J*=8,5, 7,1, 5,4, 1,6 Гц, 1H), 7,34-7,20 (м, 4H), 3,61-3,58 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 3,23 (с, 3H), 3,13-3,10 (м, 1H), 2,95-2,89 (м, 2H), 2,15-2,09 (м, 2H), 1,90-1,78 (м, 6H), 1,65-1,61 (м, 2H), 1,16-1,07 (м, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 448,2 (M+1).

#### Пример 6

Синтез *N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

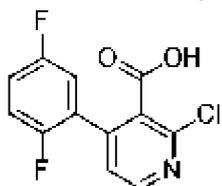


Стадия 1. Получение 2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-карбальдегида



К 2-хлор-4-йодоникотинальдегиду (10,0 г, 37,4 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (135 мл) и воду (15,0 мл) и смесь обрызгивали азотом в течение 10 мин. К смеси добавляли 2,5-дифторфенилбороновую кислоту (6,49 г, 41,1 ммоль), карбонат калия (15,5 г, 112 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (3,17 г, 3,74 ммоль), и раствор обрызгивали азотом в течение 2 мин. Колбу герметично закрывали в атмосфере азота и нагревали до 85 °С в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (300 мл). Органический слой промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 0-25% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества (9,4 г, выход 99%): МС (ИЭР+)  $m/z$  254,0 (M+1), 256,0 (M+1).

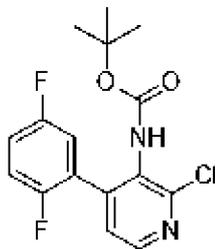
Стадия 2. Получение 2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоновой кислоты



К 2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-карбальдегиду (9,4 г, 37 ммоль) добавляли *трет*-бутанол (468 мл), дихлорметан (128 мл) и 2-метил-2-бутен (119 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, затем по каплям добавляли смесь дигидрогенфосфата натрия (15,7 г, 131 ммоль) и хлорита натрия (10,6 г, 93,6 ммоль) в воде (205 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (200 мл) и промывали 1 М хлористоводородной кислотой, пока рН водного раствора не стал < 2. Водный слой промывали этилацетатом (3 × 500 мл) и объединенные органически фазы промывали 1 М хлористоводородной кислотой (2 × 100 мл) и соевым раствором (2 × 100 мл). Органический раствор сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и

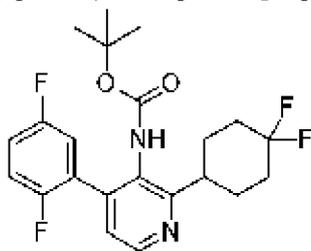
концентрировали *в вакууме*. Бесцветное масло использовали без дополнительной очистки (10,1 г, выход 100%): МС (ИЭР+)  $m/z$ : 270,0 (M+1), 272,0 (M+1).

Стадия 3. Получение *трет*-бутил-*N*-[2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]карбамата



К 2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоновой кислоте (10,1 г, 37,5 ммоль) добавляли *трет*-бутанол (150 мл) и *N, N*-диметилформаид (150 мл), дифенилфосфоновый азид (15,5 г, 56,2 ммоль) и триэтиламин (9,48 г, 93,6 ммоль). Раствор нагревали при 95°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (600 мл). Реакционную смесь промывали насыщенным хлоридом аммония (150 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (2 × 150 мл), водой (150 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 0-50% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (8,5 г, выход 67%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,34 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 7,17-7,07 (м, 2H), 6,32-6,30 (с, 1H), 1,31 (с, 9H); МС (ИЭР+)  $m/z$  341,2 (M+1), 343,2 (M+1).

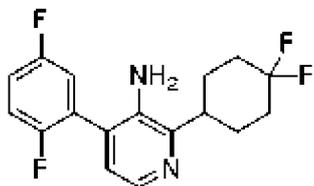
Стадия 4. Получение *трет*-бутил-*N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]карбамата



К *трет*-бутил-*N*-[2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]карбамату (1,5 г, 4,6 ммоль) добавляли 4,4-дифторциклогексанкарбоновую кислоту (1,3 г, 7,9 ммоль), (4,4"-ди-*трет*-бутил-2,2"-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфат (0,052 г, 0,046 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никель (0,10 г, 0,46 ммоль), 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (0,19 г, 0,70 ммоль), карбонат цезия (2,7 г, 8,4 ммоль) и *N, N*-диметилформаид (77 мл). Сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (250 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии,

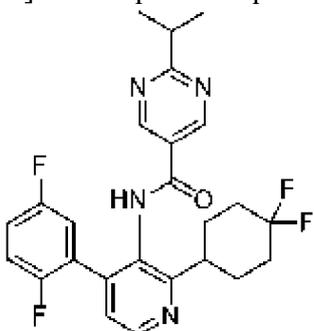
элюируя с помощью 0-40% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,98 г, выход 52%): МС (ИЭР+)  $m/z$  425,4 (M+1).

Стадия 5. Получение 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина



К *трет*-бутил-*N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]карбамату (0,98 г, 2,4 ммоль) добавляли 4 М раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл), промывали насыщенным бикарбонатом натрия (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Полученное твердое вещество использовали без дополнительной очистки (0,84 г, выход 100%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 7,16-7,07 (м, 2H), 6,93 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 3,70-3,66 (м, 2H), 2,83-2,76 (м, 1H), 2,36-2,26 (м, 2H), 2,18-2,08 (м, 2H), 2,04-1,98 (м, 2H), 1,96-1,82 (м, 2H); МС (ИЭР+)  $m/z$  325,2 (M+1).

Стадия 6. Получение *N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



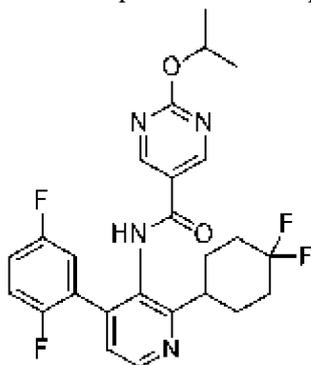
К смеси 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина

(0,100 г, 0,31 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,077 г, 0,46 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,20 г, 0,77 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (6,2 мл). Раствор нагревали при 65°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,40 г, 3,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили метанолом (5 мл) и 10 М гидроксидом натрия (2 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем ее разводили этилацетатом (150 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-95% ацетонитрила в воде с 0,5% муравьиной кислотой, с последующим

суспендированием в диэтиловом эфире (10 мл) и фильтрацией получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,019 г, выход 13%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,36 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,63 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,39-7,34 (м, 2H), 7,30-7,23 (м, 2H), 3,24-3,17 (м, 2H), 2,10-1,82 (м, 8H), 1,29 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  473,2 (M+1).

#### Пример 7

Синтез  $N$ -[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамида



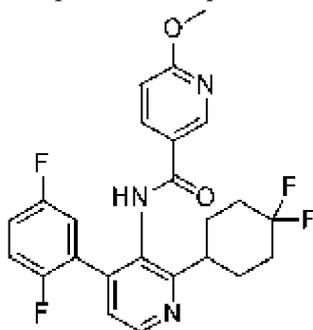
К смеси 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина

(0,27 г, 0,31 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,20 г, 1,2 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,53 г, 2,1 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (17 мл). Раствор нагревали при  $65^\circ\text{C}$  в течение 1 мин, затем добавляли  $N$ -этил- $N$ -изопропилпропан-2-амин (1,1 г, 8,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при  $65^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, затем разводили этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида аммония ( $2 \times 50$  мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 0-25% метанола в этилацетате. Твердое вещество растворяли в изопропанол (15 мл) и  $N, N$ -диметилформамиде. К раствору добавляли 60% суспензию гидроксида натрия в минеральном масле (0,32 г, 8,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до  $50^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию смесь разводили этилацетатом (150 мл), промывали насыщенным хлоридом аммония ( $2 \times 50$  мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 5-95% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества, которое растирали с диэтиловым эфиром (10 мл) и фильтровали (0,055 г, выход 13%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  10,20 (с, 1H), 8,87 (д,  $J=2,6$  Гц, 2H), 8,62 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,38-7,37 (м, 1H), 7,33 (дд,  $J=9,2, 4,6$  Гц, 1H), 7,30-7,21 (м, 2H), 5,27 (квинтет,  $J=6,2$  Гц, 1H), 3,21-3,17 (м, 1H), 2,12-2,06 (м, 2H), 1,99-1,83 (м, 6H), 1,34 (д,  $J=6,2$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  489,2 (M+1).

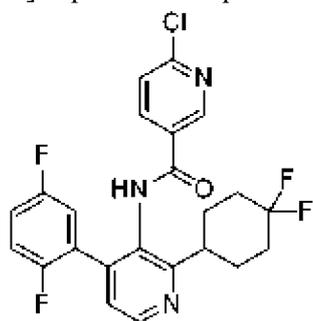
#### Пример 8

Синтез  $N$ -[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]-6-

метоксипиридин-3-карбоксамид



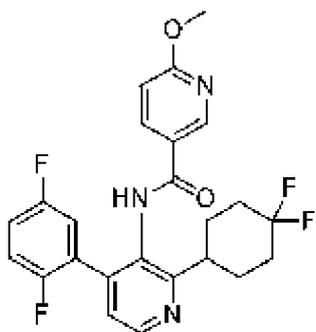
Стадия 1. Получение 6-хлор-*N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]пиридин-3-карбоксамид



К смеси 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина

(0,25 г, 0,77 ммоль), 6-хлорникотиновой кислоты (0,18 г, 1,2 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,49 г, 1,9 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (15 мл). Раствор нагревали при 55°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (1,0 г, 7,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили метанолом (5 мл) и 10 М гидроксидом натрия (2 мл). Смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл), промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-90% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,18 г, выход 50%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,72-8,70 (м, 1H), 8,68-8,66 (м, 1H), 8,06-8,02 (м, 1H), 7,55-7,53 (м, 1H), 7,48-7,45 (м, 1H), 7,24-7,22 (м, 1H), 7,17-7,07 (м, 3H), 3,04-2,97 (м, 1H), 2,30-2,12 (м, 4H), 1,99-1,93 (м, 2H), 1,88-1,71 (м, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 464,4 (M+1), 466,2 (M+1).

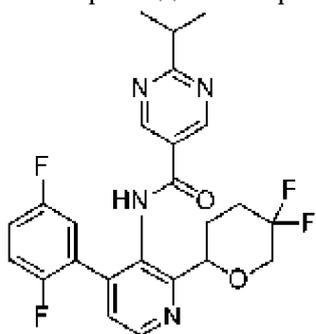
Стадия 2. Получение *N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]-6-метоксипиридин-3-карбоксамид



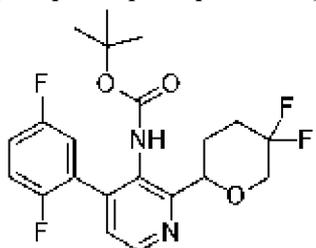
К смеси 6-хлор-*N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]пиридин-3-карбоксамид (0,090 г, 0,19 ммоль) в безводном метаноле (4,0 мл) добавляли 60% дисперсию гидроксида натрия в минеральном масле (0,021 г, 0,57 ммоль). Раствор нагревали при 100°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-90% этилацетата в гептане, затем с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 10-90% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества, которое фильтровали из смеси 10:1 воды и ацетонитрила (0,009 г, выход 10%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,06 (с, 1H), 8,61 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,57 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 8,00 (дд, *J*=8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,36 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,33 (тд, *J*=9,1, 4,6 Гц, 1H), 7,24 (тдд, *J*=11,1, 7,6, 3,4 Гц, 2H), 6,90 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,11-2,08 (м, 2H), 1,97-1,86 (м, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 460,2 (M+1).

#### Пример 9

Синтез *N*-[4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидропиран-2-ил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

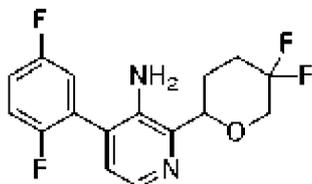


Стадия 1. Получение *трет*-бутил-*N*-[4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидропиран-2-ил)-3-пиридил]карбамата



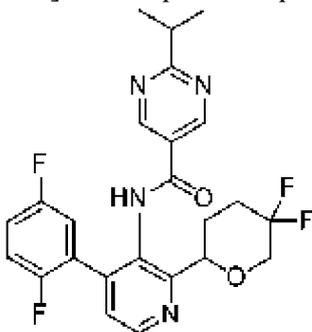
К *трет*-бутил-*N*-[2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]карбамату (0,69 г, 2,0 ммоль) добавляли 4,4-дифторциклогексанкарбоновую кислоту (0,33 г, 2,0 ммоль), (4,4"-ди-*трет*-бутил-2,2"-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфат (0,017 г, 0,015 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никель (0,034 г, 0,15 ммоль), 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (0,062 г, 0,23 ммоль), карбонат цезия (0,71 г, 2,2 ммоль) и *N,N*-диметилформаид (26 мл). Подкрышечное пространство сосуда заполняли азотом, сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (250 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 0-50% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (0,43 г, выход 65%): МС (ИЭР+) *m/z* 427,2 (M+1).

Стадия 2. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидропиран-2-ил)пиридин-3-амина



К *трет*-бутил-*N*-[4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидропиран-2-ил)-3-пиридил]карбамату (0,43 г, 1,0 ммоль) добавляли 4 М раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл), промывали насыщенным бикарбонатом натрия (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Полученное коричневое масло использовали без дополнительной очистки (0,36 г, выход 100%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>) δ 7,85 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,43-7,31 (м, 2H), 7,25 (дд, *J*=8,8, 5,6, 3,1 Гц, 1H), 7,01 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,81 (дд, *J*=10,6, 1,9 Гц, 1H), 4,00-3,90 (м, 2H), 2,41-2,13 (м, 3H), 2,02-1,97 (м, 1H); МС (ИЭР+) *m/z* 327,2 (M+1).

Стадия 3. Получение *N*-[4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидропиран-2-ил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксиамида

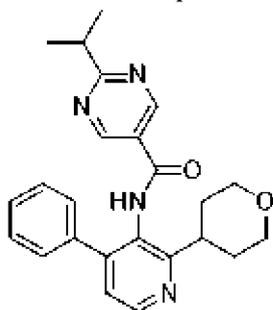


К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидропиран-2-ил)пиридин-3-амина (0,065 г, 0,20 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,043 г, 0,26 ммоль)

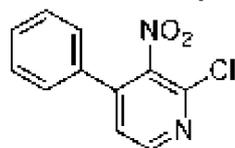
и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,13 г, 0,51 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (3,3 мл). Раствор нагревали при 60°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,26 г, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили метанолом (3 мл) и 10 М гидроксидом натрия (2 мл). Смесь перемешивали в течение 20 мин при температуре окружающей среды, затем ее разводили этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-100% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,042 г, выход 44%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,39 (с, 1H), 8,98 (с, 2H), 8,68 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,54-7,53 (м, 1H), 7,40-7,34 (м, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 4,95-4,92 (м, 1H), 3,94-3,89 (м, 1H), 3,86-3,74 (м, 1H), 3,20 (дт, *J*=13,8, 6,9 Гц, 1H), 2,33-2,21 (м, 3H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,29 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 475,2 (M+1).

#### Пример 10

Синтез 2-изопропил-*N*-(4-фенил-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид



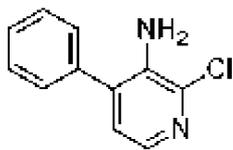
#### Стадия 1. Получение 2-хлор-3-нитро-4-фенилпиридина



Смесь 2,4-дихлор-3-нитропиридина (3,00 г, 15,5 ммоль) в диоксане (100 мл) и воде (10 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли фенилбороновую кислоту (1,90 г, 15,5 ммоль), дихлор-1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) дихлорметан (1,32 г, 1,55 ммоль) и карбонат калия (3,22 г, 23,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой диатомитовой земли (*m. e.* Celite®) и разводили этилацетатом (150 мл). Объединенный фильтрат промывали насыщенным хлоридом аммония (3 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-45% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (2,95

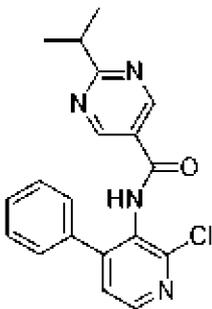
г, выход 81%): МС (ИЭР+)  $m/z$  235,0 (M+1).

Стадия 2. Получение 2-хлор-4-фенилпиридин-3-амина



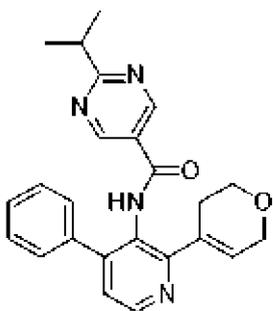
К смеси 2-хлор-3-нитро-4-фенилпиридина (6,00 г, 25,6 ммоль) в этаноле (51 мл) и воде (51 мл) добавляли хлорид аммония (13,7 г, 256 ммоль) и железо (7,14 г, 128 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили в этилацетате (600 мл) и фильтровали через слой диатомитовой земли (*m. e.* Celite®). Фильтрат промывали насыщенным бикарбонатом натрия (2 × 200 мл), солевым раствором (200 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (5,30 г, выход 101%): МС (ИЭР+)  $m/z$  206,0 (M+1), 208,0 (M+1).

Стадия 3. Получение *N*-(2-хлор-4-фенилпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



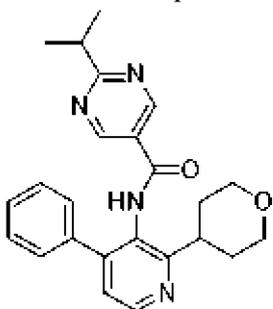
К смеси 2-хлор-4-фенилпиридин-3-амина (2,50 г, 12,2 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (61 мл) и пиридине (9,80 мл, 122 ммоль) добавляли 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (9,36 г, 36,6 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (2,23 г, 13,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 дней. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили насыщенным хлоридом аммония (100 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 200 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным хлоридом аммония (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 0-75% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (2,85 г, выход 66%): <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,96 (с, 2H), 8,41 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,41 (с, 5H), 7,32 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 3,27 (септ., *J*=6,8 Гц, 1H), 1,35 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  353,0 (M+1), 355,0 (M+1).

Стадия 4. *N*-(2-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-фенилпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



Смесь *N*-(2-хлор-4-фенилпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида (0,300 г, 0,850 ммоль) в диоксане (8,5 мл) и воде (2,1 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли трехосновный фосфат калия (1,26 г, 5,95 ммоль), сложный пинаколовый эфир 3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-бороновой кислоты (0,536 г, 2,55 ммоль), ацетат палладия (II) (0,057 г, 0,26 ммоль) и трициклогексилфосфина тетрафторборат (0,188 г, 0,510 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 20 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой диатомитовой земли (*m. e.* Celite®), а слой на фильтре промывали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенный фильтрат промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 75 мл) и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 40-100% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,325 г, выход 95%): <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,30 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,60 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,48-7,36 (м, 6H), 6,08 (дт, *J*=2,8, 1,3 Гц, 1H), 4,08-4,07 (м, 2H), 3,76 (т, *J*=5,4 Гц, 2H), 3,18 (септ., *J*=6,9 Гц, 1H), 2,49-2,45 (м, 2H), 1,28 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 401,2 (M+1).

Стадия 5. 2-изопропил-*N*-(4-фенил-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид

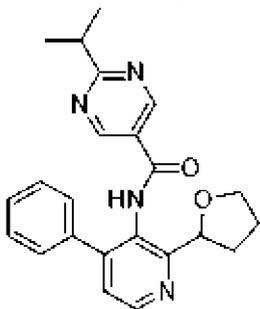


К смеси *N*-(2-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-фенилпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида (0,078 г, 0,19 ммоль) в метаноле (1,0 мл) и этилацетате (1,0 мл) добавляли формиат аммония (0,123 г, 1,95 ммоль) и 10% палладий на углеродном носителе (0,021 г). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 30 минут. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили этилацетатом (50 мл), фильтровали через слой диатомитовой земли (*m. e.* Celite®), а фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 50-100% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,037 г, выход

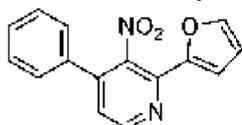
47%):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,31 (с, 1H), 8,99 (с, 2H), 8,61 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,48-7,35 (м, 5H), 7,32 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 3,92 (дд,  $J=11,1, 3,9$  Гц, 2H), 3,39 (т,  $J=11,6$  Гц, 2H), 3,27-3,15 (м, 2H), 1,90 (кд,  $J=12,3, 4,1$  Гц, 2H), 1,62 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H), 1,28 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  403,2 (M+1).

#### Пример 11

Синтез ( $\pm$ )-2-изопропил-N-(4-фенил-2-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид

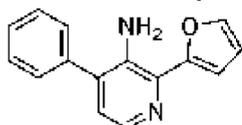


#### Стадия 1. Получение 2-(фуран-2-ил)-3-нитро-4-фенилпиридина



Смесь 2-хлор-3-нитро-4-фенилпиридина (0,500 г, 2,13 ммоль) в диоксане (11 мл) и воде (3,6 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли карбонат калия (0,442 г, 3,20 ммоль), 2-фуранбороновую кислоту (0,715 г, 2,55 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) дихлорметан (0,183 г, 0,213 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой диатомитовой земли (*m. e.* Celite®), а слой на фильтре промывали этилацетатом (2  $\times$  100 мл). Объединенный фильтрат промывали насыщенным хлоридом аммония (2  $\times$  75 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 0-30% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,540 г, выход 95%): МС (ИЭР+)  $m/z$  267,0 (M+1).

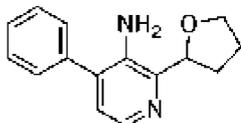
#### Стадия 2. Получение 2-(фуран-2-ил)-4-фенилпиридин-3-амина



К смеси 2-(фуран-2-ил)-3-нитро-4-фенилпиридина (0,540 г, 2,03 ммоль) в метаноле (10,0 мл) и этилацетате (10,0 мл) добавляли формиат аммония (2,56 г, 40,6 ммоль) и 10% палладий на углеродном носителе (0,108 г). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили в этилацетате (300 мл) и фильтровали через слой диатомитовой земли (*m. e.* Celite®). Фильтрат промывали насыщенным бикарбонатом натрия (2  $\times$  100 мл), сушили над

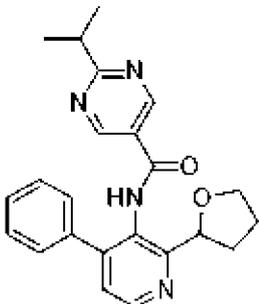
сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-100% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде красного масла (0,392 г, выход 82%): МС (ИЭР+)  $m/z$  237,2 (M+1).

Стадия 3. Получение ( $\pm$ )-4-фенил-2-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-амина



К смеси 2-(фуран-2-ил)-4-фенилпиридин-3-амина (0,392 г, 1,66 ммоль) в метаноле (15,0 мл) добавляли 10% палладий на углеродном носителе (0,160 г) и муравьиную кислоту (0,60 мл, 20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при 50 фунт/кв. дюйм в течение 3,5 ч. Смесь разводили этилацетатом (150 мл) и фильтровали через слой диатомитовой земли (*m. e. Celite®*). Фильтрат промывали насыщенным бикарбонатом натрия (2  $\times$  50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-60% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,218 г, выход 55%): МС (ИЭР+)  $m/z$  241,0 (M+1).

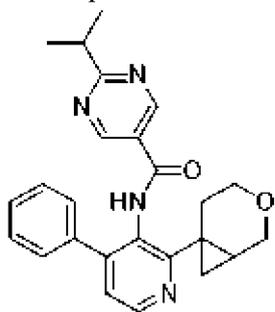
Стадия 4. Получение ( $\pm$ )-2-изопропил-N-(4-фенил-2-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид



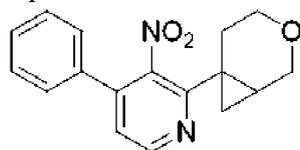
К смеси 4-фенил-2-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-амина (0,063 г, 0,26 ммоль) в тетрагидрофуране (2,6 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,46 мл, 2,6 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,201 г, 0,787 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,052 г, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили в этилацетате (100 мл) и промывали насыщенным хлоридом аммония (3  $\times$  25 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-100% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,056 г, выход 55%):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,37 (с, 1H), 9,01 (с, 2H), 8,61 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,49-7,33 (м, 6H), 5,17 (т,  $J=6,8$  Гц, 1H), 3,94 (к,  $J=7,3$  Гц, 1H), 3,78 (тд,  $J=7,6, 5,5$  Гц, 1H), 3,19 (септ.,  $J=6,9$  Гц, 1H), 2,24-1,97 (м, 3H), 1,94-1,82 (м, 1H), 1,27 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  389,2 (M+1).

Пример 12

Синтез ( $\pm$ )-*N*-(2-(3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-4-фенилпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

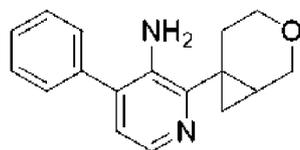


Стадия 1. Получение ( $\pm$ )-2-(3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-3-нитро-4-фенилпиридина



Смесь 2-хлор-3-нитро-4-фенилпиридина (0,200 г, 0,852 ммоль), карбоната цезия (0,555 г, 1,70 ммоль) и калиевой соли (3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)трифторбората (0,209 г, 1,02 ммоль) в толуоле (2,1 мл) и воде (0,21 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут (примечание: соль  $\text{BF}_3\text{K}$  синтезировали в соответствии с процедурой, описанной в литературе *J. Med. Chem.* 2019, 62, 6972.). К реакционной смеси добавляли 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) дихлорметан (0,073 г, 0,085 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой диатомитовой земли (*m. e.*, Celite®), а слой на фильтре промывали этилацетатом ( $2 \times 75$  мл). Объединенный фильтрат промывали насыщенным хлоридом аммония ( $2 \times 50$  мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 0-30% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,062 г, выход 25%): МС (ИЭР+)  $m/z$  297,0 (M+1).

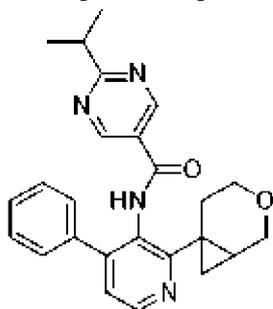
Стадия 2. Получение ( $\pm$ )-2-(3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-4-фенилпиридин-3-амин



Смесь 2-(3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-3-нитро-4-фенилпиридина (0,062 г, 0,21 ммоль) в метаноле (2,1 мл) и этилацетате (2,1 мл) промывали водородом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли 10% палладий на углеродном носителе (0,050 г). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Смесь разводили этилацетатом (50 мл), фильтровали через слой диатомитовой земли (*m. e.* Celite®) и концентрировали *in vacuo* с получением бесцветного масла, которое

использовали на следующей стадии без дополнительной очистки: МС (ИЭР+)  $m/z$  267,2 (M+1).

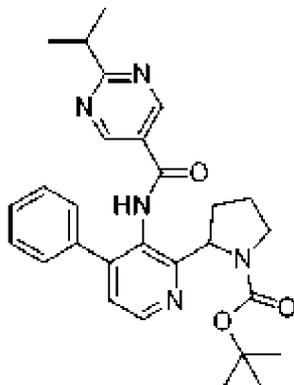
Стадия 3. Получение ( $\pm$ )-*N*-(2-(3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-4-фенилпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



К смеси 2-(3-оксабицикло[4.1.0]гептан-6-ил)-4-фенилпиридин-3-амина в безводном тетрагидрофуране (4,2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,37 мл, 2,1 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,161 г, 0,629 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,042 г, 0,25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили в этилацетате (100 мл) и промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 25 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 20-100% этилацетата в гептане, с получением бесцветного твердого вещества. При дальнейшей очистке остатка методом обращенно-фазной колоночной хроматографии с использованием градиента 10-75% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в качестве элюента, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,019 г, выход 22% за 2 стадии):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,28 (с, 1H), 9,03 (с, 2H), 8,51 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,50-7,35 (м, 6H), 3,85-3,58 (м, 2H), 3,51-3,44 (м, 1H), 3,25-3,01 (м, 2H), 2,02-1,89 (м, 2H), 1,29 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H), 0,87-0,72 (м, 2H); МС (ИЭР+)  $m/z$  415,2 (M+1).

Пример 13

Синтез ( $\pm$ )-*трет*-бутил-2-(3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)-4-фенилпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата

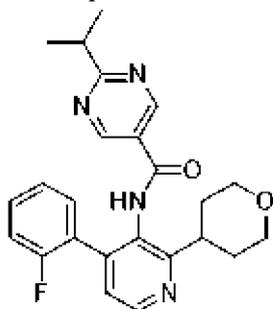


К смеси *N*-(2-хлор-4-фенилпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида (0,142 г, 0,402 ммоль), карбоната цезия (0,196 г, 1,70 ммоль), хлорида никеля (II) как аддукта

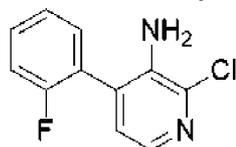
с диметоксиэтаном (0,009 г, 0,04 ммоль), 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридина (0,017 г, 0,060 ммоль) и (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-кN)фенил-кC]иридия (III) гексафторфосфата (0,005 г, 0,004 ммоль) добавляли *N,N*-диметилформамид (10 мл) и подкрышечное пространство промывали азотом в течение 10 секунд. Сосуд герметично закрывали и помещали перед 4 лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и органическую фазу промывали насыщенным бикарбонатом натрия (30 мл), водой (3 × 30 мл) и соевым раствором (30 мл). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью обращенно-фазной хроматографии с использованием градиента 0-100% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в качестве элюента, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,176 г, выход 90%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, присутствуют ротамеры)  $\delta$  10,52 (с, 0,4H), 10,20 (с, 0,5H), 9,02 (д, *J*=1,3 Гц, 1H), 8,94 (д, *J*=1,1 Гц, 1H), 8,55-8,53 (м, 1H), 7,49-7,33 (м, 6H), 5,18 (д, *J*=7,5 Гц, 0,5H), 5,08 (д, *J*=5,4 Гц, 0,5H), 3,59-3,52 (м, 1H), 3,45-3,37 (м, 1H), 3,19 (септ., *J*=6,9 Гц, 1H), 2,33-2,14 (м, 1H), 1,98-1,75 (м, 3H), 1,37 (с, 4,5H), 1,28 (д, *J*=6,9 Гц, 6H), 1,10 (с, 4,5H); МС (ИЭР+) *m/z* 488,2 (M+1).

#### Пример 14

Синтез *N*-(4-(2-фторфенил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



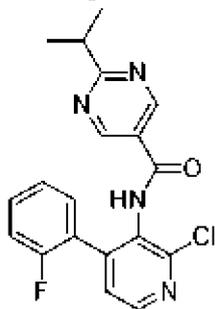
#### Стадия 1. Получение 2-хлор-4-(2-фторфенил)пиридин-3-амина



К смеси 2-хлор-4-(2-фторфенил)-3-нитропиридина (3,29 г, 13,0 ммоль) в этаноле (26 мл) и воде (26 мл) добавляли хлорид аммония (6,97 г, 130 ммоль) и железо (5,46 г, 97,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили в этилацетате (500 мл) и фильтровали через слой диатомитовой земли (*m. e.* Celite®). Фильтрат промывали насыщенным бикарбонатом натрия (150 мл), водой (150 мл), соевым раствором (150 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (1,97 г, выход 68%): МС

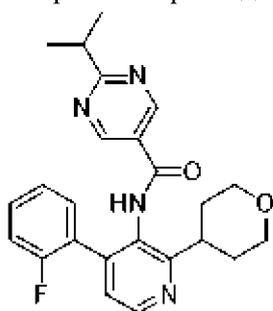
(ИЭР+)  $m/z$  223,0 (M+1), 225,0 (M+1).

Стадия 2. Получение *N*-(2-хлор-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



К смеси 2-хлор-4-(2-фторфенил)пиридин-3-амина (1,00 г, 4,49 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (30 мл) и пиридине (3,6 мл, 45 ммоль) добавляли 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (3,44 г, 13,5 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,821 г, 4,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 2 дней. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили насыщенным хлоридом аммония (100 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 200 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным хлоридом аммония (100 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-75% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,700 г, выход 102%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,94 (с, 2H), 8,45 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,42-7,33 (м, 3H), 7,25-7,21 (м, 1H), 7,15 (дд, *J*=10,3, 8,5 Гц, 1H), 3,27 (септ., *J*=6,9 Гц, 1H), 1,35 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -114,9; МС (ИЭР+)  $m/z$  371,0 (M+1), 373,2 (M+1).

Стадия 3. Получение *N*-(4-(2-фторфенил)-2-(тетрагидро-2H-пирин-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

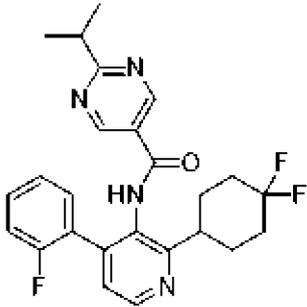


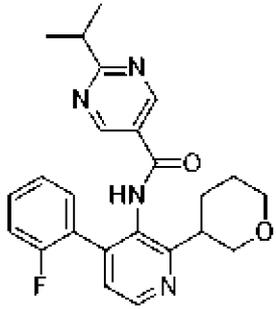
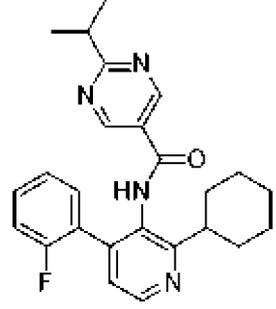
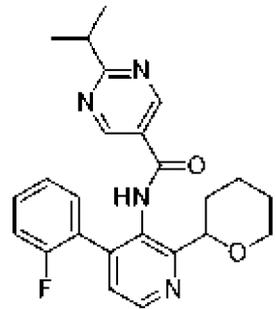
Смесь *N*-(2-хлор-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,100 г, 0,270 ммоль), карбоната цезия (0,132 г, 0,405 ммоль), хлорида никеля (II) как аддукта с диметоксиэтаном (0,006 г, 0,03 ммоль), 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридина (0,011 г, 0,041 ммоль), (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-кN)фенил-кC]иридия (III) гексафторфосфата (0,003 г, 0,003 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (6,7 мл) и промывали азотом в течение 10 секунд. Сосуд герметично закрывали и помещали перед 4 лампами Kessil

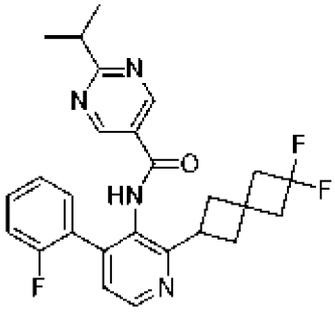
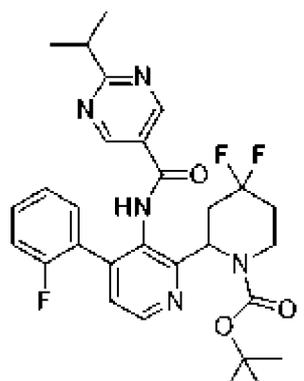
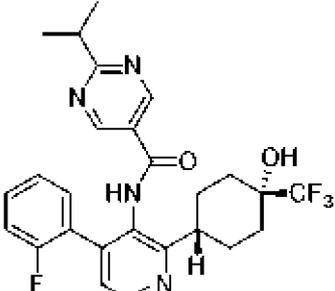
PR160L (440 нм) в течение 4 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и органическую фазу промывали насыщенным бикарбонатом натрия (30 мл), водой (3 × 30 мл) и соевым раствором (30 мл). Органические экстракты сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии с использованием градиента 0-100% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в качестве элюента, с получением бесцветного твердого вещества. Остаток далее очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 50-100% этилацетата в гептане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,024 г, выход 21%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>, присутствуют ротамеры) δ 10,32 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,63 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 3H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,23 (тд, *J*=7,5, 0,9 Гц, 1H), 3,94-3,91 (м, 2H), 3,39 (т, *J*=11,6 Гц, 2H), 3,30-3,15 (м, 2H), 1,97-1,86 (м, 2H), 1,63 (д, *J*=12,1 Гц, 2H), 1,28 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 421,2 (M+1).

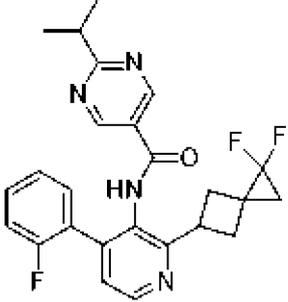
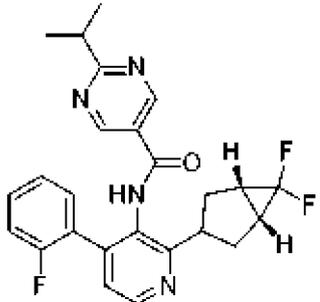
#### Пример 15-39

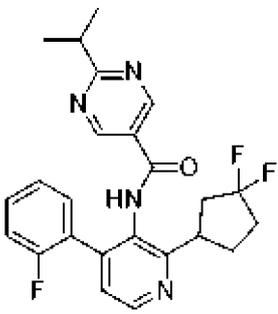
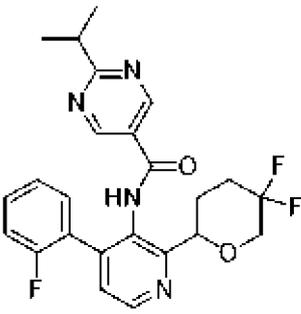
Аналогичным способом, как описано в ПРИМЕРЕ **Ошибка! Источник ссылки не найден.** Стадия 3, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений получали следующие соединения:

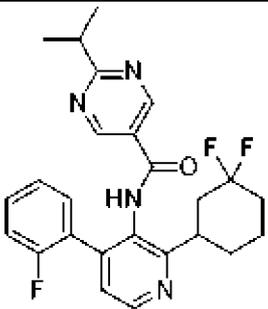
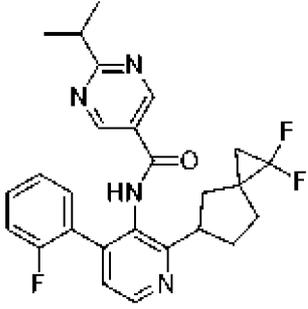
№ примера	Структура Название	Количество (% выхода)	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР; <sup>19</sup> F ЯМР
15	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,094 г (61%)	455,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,30 (с, 1H), 8,93-8,92 (м, 2H), 8,61 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 3H), 7,29 (ддд, <i>J</i> =10,1, 8,6, 1,2 Гц, 1H), 7,23 (тд, <i>J</i> =7,5, 1,1 Гц, 1H), 3,24-3,12 (м, 2H), 2,12-1,81 (м, 8H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -89,1 (д, <i>J</i> =232 Гц), -99,8 (д, <i>J</i> =232 Гц), -114,9

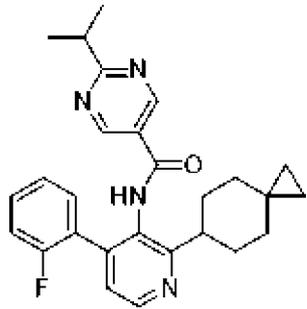
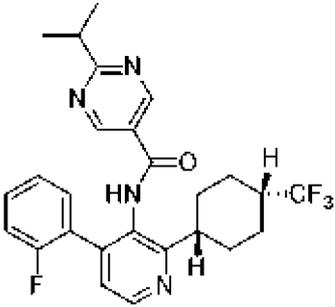
16	 <p>(±)-<i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,058 г (41%)	421,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,37 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,61 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,43-7,33 (м, 3H), 7,31-7,21 (м, 2H), 3,91-3,83 (м, 2H), 3,53 (т, <i>J</i> =10,6 Гц, 1H), 3,38-3,29 (м, 1H), 3,28-3,15 (м, 2H), 1,99-1,86 (м, 2H), 1,67-1,55 (м, 2H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H)
17	 <p><i>N</i>-(2-циклогексил-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,050 г (44%)	419,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,30 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,59 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,43-7,20 (м, 5H), 3,18 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 2,99 (тт, <i>J</i> =11,4, 3,0 Гц, 1H), 1,72-1,70 (м, 4H), 1,70-1,56 (м, 3H), 1,35-1,17 (м, 9H)
18	 <p>(±)-<i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,037 г (32%)	421,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,32 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,62 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,45-7,36 (м, 3H), 7,30-7,20 (м, 2H), 4,66 (дд, <i>J</i> =10,8, 1,9 Гц, 1H), 3,94 (д, <i>J</i> =11,0 Гц, 1H), 3,50-3,43 (м, 1H), 3,18 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 2,01-1,85 (м, 2H), 1,73-1,69 (м, 1H),

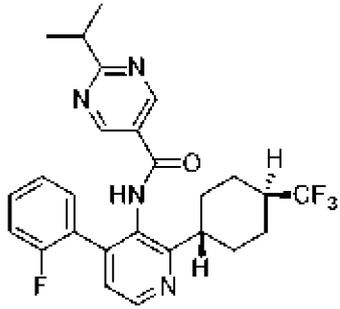
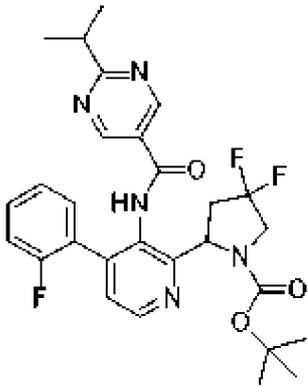
				1,62-1,47 (м, 3H), 1,27 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
19	 <p><i>N</i>-(2-(6,6-дифторспиро[3.3]гептан-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,032 г (51%)	467,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,22 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,62 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,43-7,21 (м, 5H), 3,83 (квинтет, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,19 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,73-2,66 (м, 2H), 2,56-2,50 (м, 4H), 2,36 (тд, $J=9,1, 2,2$ Гц, 2H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
20	 <p>(±)-<i>tert</i>-бутил-4,4-дифтор-2-(4-(2-фторфенил)-3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат</p>	0,210 г (94%)	556,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,33 (с, 1H), 8,90 (с, 2H), 8,56 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,45-7,36 (м, 3H), 7,30 (т, $J=9,3$ Гц, 1H), 7,24 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,71 (с, 1H), 4,07 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,96-3,86 (м, 1H), 3,18 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,50-2,40 (м, 2H), 2,14-1,93 (м, 2H), 1,27 (д, $J=6,9$ Гц, 15H)
21	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-((1s,4s)-</p>	0,016 г (15%)	503,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,33 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,59 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,43-7,20 (м, 5H), 5,72 (с, 1H), 3,29-3,13 (м, 2H), 2,19-2,16 (м, 2H),

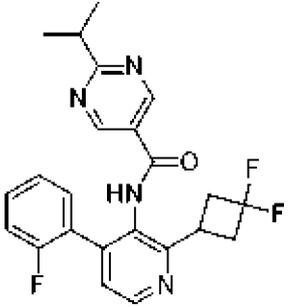
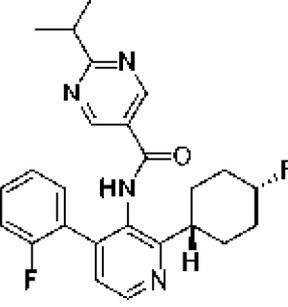
	4-гидрокси-4-(трифторметил)циклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид			1,86 (м, 4H), 1,56 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 1,27 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
22	 <p><i>N</i>-(2-(1,1-дифторспиро[2.3]гексан-5-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,026 г (43%)	453,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ , $dr=1 : 1,3$ ) $\delta$ 10,27 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,95 (д, $J=1,2$ Гц, 2H), 8,67 (дд, $J=4,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 3H), 7,31-7,21 (м, 2H), 4,13-3,98 (м, 1H), 3,24-3,13 (м, 1H), 2,72-2,58 (м, 2H), 2,47-2,42 (м, 1H), 2,40-2,34 (м, 1H), 1,45 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 1,37 (т, $J=8,6$ Гц, 1H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- $d_6$ , $dr=1 : 1,3$ ) $\delta$ -114,9 (с, 1F), -115,0 (1,3F), -137,1 (2,1F), -137,3 (2,7F)
23	 <p><i>N</i>-(2-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-</p>	0,107 г (59%)	453,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,34 (с, 1H), 8,90 (с, 2H), 8,64 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,45-7,39 (м, 1H), 7,37-7,22 (м, 4H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,18 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,37 (с, 2H), 2,22 (д, $J=12,2$ Гц, 4H), 1,27 (д, $J=6,9$ Гц,

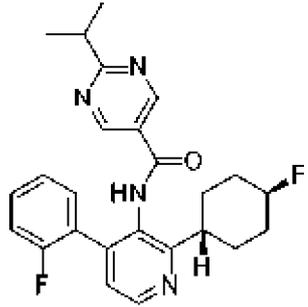
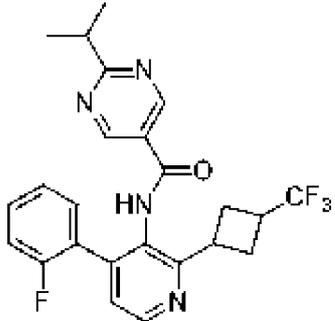
	<p>изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>			<p>6H); (376 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> -114,9, -122,8 (<i>J</i>=156 Гц), -145,2 (<i>J</i>=156 Гц)</p>
24	 <p>(±)-<i>N</i>-(2-(3,3-дифторциклопентил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	<p>0,046 г (52%)</p>	<p>441,2 (M+1)</p>	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,33 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,64 (д, <i>J</i>=4,9 Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 3H), 7,32-7,21 (м, 2H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,22-3,13 (м, 1H), 2,64-2,53 (м, 1H), 2,47-2,35 (м, 1H), 2,33-1,93 (м, 4H), 1,27 (д, <i>J</i>=6,9 Гц, 6H)</p>
25	 <p>(±)-<i>N</i>-(2-(5,5-дифлортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	<p>0,087 г (71%)</p>	<p>457,2 (M+1)</p>	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,35 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,66 (д, <i>J</i>=4,9 Гц, 1H), 7,49 (дд, <i>J</i>=4,9, 0,7 Гц, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,23 (тд, <i>J</i>=7,5, 0,9 Гц, 1H), 4,91 (д, <i>J</i>=10,3 Гц, 1H), 3,94-3,88 (м, 1H), 3,79 (дт, <i>J</i>=18,8, 12,6 Гц, 1H), 3,18 (септ, <i>J</i>=6,9 Гц, 1H), 2,33-2,12 (м, 3H), 1,96 (д, <i>J</i>=10,4 Гц, 1H), 1,28 (д, <i>J</i>=6,9 Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> -104,7, -115,1</p>

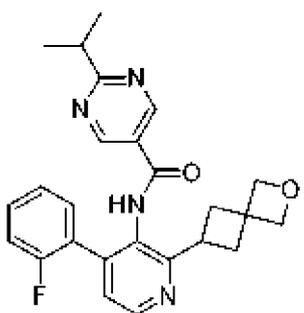
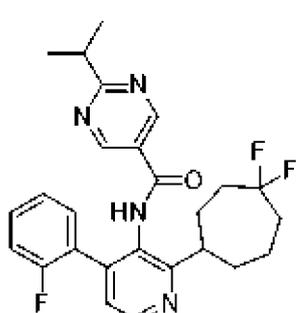
26	 <p>(±)-<i>N</i>-(2-(3,3-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,055 г (44%)	455,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,40 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 3H), 7,32-7,22 (м, 2H), 3,29 (с, 1H), 3,18 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 2,31-2,00 (м, 3H), 1,91-1,73 (м, 3H), 1,69-1,42 (м, 2H), 1,27 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H)
27	 <p><i>N</i>-(2-(1,1-дифторспиро[2.4]гептан-5-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,047 г (53%)	467,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , dr=1,5 : 1,0) δ 10,33 (с, 2,5H), 8,97-8,94 (м, 2H), 8,92-8,91 (м, 2,8H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1,4H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 7,5H), 7,32-7,27 (м, 2,6H), 7,24 (т, <i>J</i> =7,5, 1,5H), 7,24 (т, <i>J</i> =7,5, 1H), 3,80 (квинтет, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 3,63 (квинтет, <i>J</i> =8,3 Гц, 1,5H), 3,19 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 2,5H), 2,35-1,86 (м, 12,5H), 1,82-1,73 (м, 2,7H), 1,48-1,35 (м, 5,4H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 16,2H); (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , dr=1,5 : 1,0) δ -114,9, -115,0, -134,3 (д, <i>J</i> =147 Гц), 135,2 (д, <i>J</i> =146 Гц),

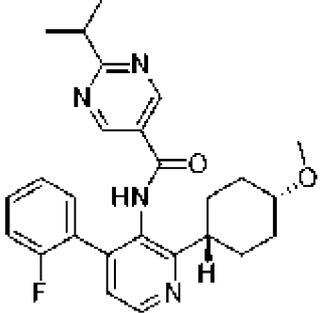
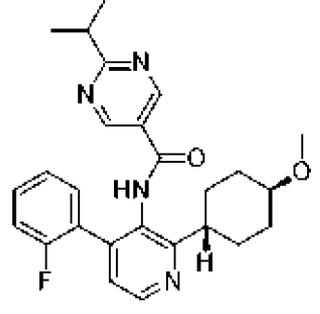
				135,5 (д, $J=146$ Гц), 135,6 (д, $J=147$ Гц)
28	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(спиро[2.5]октан-6-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,026 г (44%)	445,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,32 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,60 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,31-7,20 (м, 3H), 3,18 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,05-2,99 (м, 1H), 1,86-1,69 (м, 6H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 6H), 0,97-0,84 (м, 2H), 0,30-0,21 (м, 4H); (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -114,9
29	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-((1s,4s)-4-(трифторметил)циклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,020 г (21%)	487,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,32 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,60 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,43-7,32 (м, 3H), 7,28 (т, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 3,17 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,04 (тт, $J=11,7, 3,3$ Гц, 1H), 2,41-2,28 (м, 1H), 1,91 (м, 4H), 1,79-1,66 (м, 2H), 1,41-1,31 (м, 2H), 1,27 (д, $J=6,9$ Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -72,2, -115,0

30	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(трифторметил)циклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,018 г (18%)	487,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,31 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,61 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,43-7,32 (м, 3H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,22 (т, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 3,24-3,13 (м, 2H), 2,47-2,28 (м, 1H), 2,02-1,84 (м, 4H), 1,71-1,69 (м, 4H), 1,27 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -67,9, -114,9
31	 <p>(±)-<i>tert</i>-бутил-4,4-дифтор-2-(4-(2-фторфенил)-3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат</p>	0,211 г (96%)	542,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , присутствуют ротамеры) δ 10,52 (ушир. с, 0,4H), 10,23 (с, 0,5H), 8,96 (с, 1H), 8,89 (с, 1H), 8,61 (т, <i>J</i> =5,5 Гц, 1H), 7,48-7,23 (м, 5H), 5,46-5,29 (м, 1H), 4,00-3,87 (м, 2H), 3,20 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 3,12-2,90 (м, 1H), 2,47-2,37 (м, 1H), 1,38 (с, 4H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H), 1,11 (с, 5H); (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , присутствуют ротамеры) δ -94,1, -94,7, -95,1, -95,7, -97,3, -99,6, -114,8, -

32	 <p><i>N</i>-(2-(3,3-дифторциклобутил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,017 г (12%)	427,4 (M+1)	115,0 (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,32 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,67 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,46-7,40 (м, 2H), 7,36 (тд, $J=7,6$ , 1,7 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 2H), 3,75 (квинтет, $J=8,6$ , 3,1 Гц, 1H), 3,19 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,02-2,83 (м, 4H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ - 79,7 (д, $J=190$ Гц), - 96,2 (д, $J=190$ Гц), - 114,9
33	 <p><i>N</i>-(2-((1<i>s</i>,4<i>s</i>)-4-фторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,026 г (13%)	437,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,32 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,61 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,42-7,20 (м, 5H), 4,87 (д, $J=48,5$ Гц, 1H), 3,19 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,13-3,06 (м, 1H), 2,02-1,90 (м, 4H), 1,71-1,52 (м, 4H), 1,27 (д, $J=6,9$ Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ - 114,9, -183,3

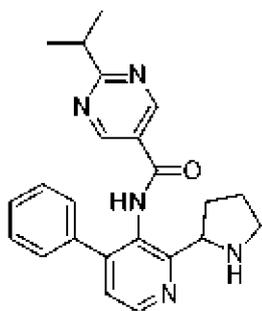
34	 <p><i>N</i>-(2-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-фторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,024 г (12%)	437,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,32 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 8,59 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,44-7,21 (м, 5H), 4,63 (дтт, <i>J</i> =48,9, 10,4, 5,0 Гц, 1H), 3,19 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 3,03 (тт, <i>J</i> =11,3, 3,8 Гц, 1H), 2,13-2,09 (м, 2H), 1,86-1,73 (м, 4H), 1,57-1,48 (м, 2H), 1,29 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -114,9, -167,1
35	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(3-(трифторметил)циклобутил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,087 г (64%)	459,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , смесь диастереомеров, <i>dr</i> =1,2:1) δ 10,27 (с, 1,1H), 10,26 (с, 0,85H), 8,96 (с, 2,2H), 8,93 (с, 1,8H), 8,68 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 0,9H), 8,66 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 7,45-7,33 (м, 6,0H), 7,31-7,22 (м, 4,1H), 4,00 (квинтет, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H), 3,87 (квинтет, <i>J</i> =8,9 Гц, 1,2H), 3,24-3,12 (м, 4,2H), 2,63 (с, 2H), 2,35-2,34 (м, 6,1H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 12,6H); (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , смесь

				диастереомеров, dr=1,2:1) $\delta$ -71,7, - 72,3, -114,9
36	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,047 г (37%)	433,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,21 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 8,61 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,43-7,20 (м, 5H), 4,62 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 3,69 (квинтет, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 3,18 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 2,52 (м, 2H), 2,50 (м, 2H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ -115,0
37	 <p>(±)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогептил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,083 г (60%)	469,8 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,31 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,60 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,44-7,21 (м, 5H), 3,32-3,26 (м, 1H), 3,19 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 2,33-2,20 (м, 1H), 2,20-2,02 (м, 3H), 1,94-1,76 (м, 5H), 1,60-1,49 (м, 1H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ -82,5 (д, <i>J</i> =237 Гц), -83,9 (д, <i>J</i> =237 Гц), -114,9

38	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-((1<i>S</i>,4<i>S</i>)-4-метоксициклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,031 г (13%)	449,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,29 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,59 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,32-7,20 (м, 3H), 3,43 (с, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,18 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 3,07-3,00 (м, 1H), 1,96-1,93 (м, 4H), 1,50-1,38 (м, 4H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ - 114,9
39	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-((1<i>R</i>,4<i>R</i>)-4-метоксициклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,050 г (21%)	449,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,30 (с, 1H), 8,91 (с, 2H), 8,58 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,43-7,33 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 2H), 7,22 (тд, <i>J</i> =7,5, 1,0 Гц, 1H), 3,24-3,22 (м, 3H), 3,22-3,13 (м, 2H), 2,98 (тт, <i>J</i> =11,5, 3,4 Гц, 1H), 2,10-2,06 (м, 2H), 1,82-1,64 (м, 4H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H), 1,24-1,13 (м, 2H); (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ -115,0

Пример 40

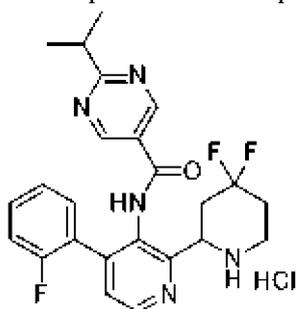
Получение 2-изопропил-*N*-(4-фенил-2-(пирролидин-2-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид



К смеси ( $\pm$ )-*трет*-бутил-2-(3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)-4-фенилпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (0,054 г, 0,11 ммоль) в дихлорметане (0,4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,20 мл, 2,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и летучие вещества удаляли *в вакууме*. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии с использованием градиента 0-100% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,027 г, выход 43%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,04 (с, 2H), 8,63-8,62 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,50-7,35 (м, 6H), 4,68-4,64 (м, 1H), 3,27-3,13 (м, 2H), 3,01-2,95 (м, 1H), 1,88-1,73 (м, 4H), 1,28 (д,  $J=6,7$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  388,2 (M+1).

#### Пример 41

Синтез соли ( $\pm$ )-*N*-[2-(4,4-дифтор-2-пиперидил)-4-(2-фторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид и хлористоводородной кислоты

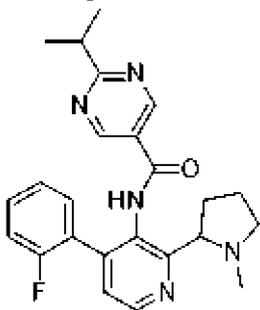


К смеси ( $\pm$ )-*трет*-бутил-4,4-дифтор-2-(4-(2-фторфенил)-3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,174 г, 0,312 ммоль) в метаноле (3,1 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (3,1 мл, 12 ммоль, 4 М в 1,4-диоксане). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч и концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,142 г, выход 100%). Дальнейшей очисткой указанного в заголовке соединения (0,020 г) с помощью обращенно-фазной хроматографии с использованием градиента 5-100% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в качестве элюента, получали бесцветное твердое вещество. Остаток повторно растворяли в безводном 1,4-диоксане (0,3 мл) и добавляли хлористоводородную кислоту (0,10 мл, 0,38 ммоль, 4 М в диоксане) при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 минут, разводили в диэтиловом эфире (2 мл) и смесь фильтровали с получением указанного в заголовке

соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,003 г):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,76 (с, 1H), 9,89-9,86 (м, 1H), 9,44 (к,  $J=10,0$  Гц, 1H), 9,07-8,99 (м, 2H), 8,81 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 7,70 (дд,  $J=5,0, 1,0$  Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 2H), 7,37-7,27 (м, 2H), 4,90 (т,  $J=10,4$  Гц, 1H), 3,55-3,46 (м, 1H), 3,34-3,27 (м, 1H), 3,21 (септ.,  $J=6,9$  Гц, 1H), 2,89-2,72 (м, 1H), 2,43-2,22 (м, 3H), 1,29 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  456,2 (M+1).

#### Пример 42

Синтез  $(\pm)$ -*N*-(4-(2-фторфенил)-2-(1-метилпирролидин-2-ил)пиримидин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

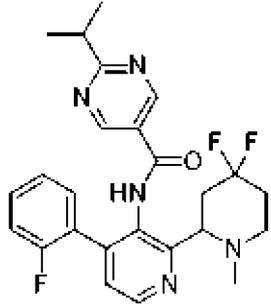


К смеси  $(\pm)$ -*трет*-бутил-2-(3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)-4-фенилпиримидин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (0,415 г, 0,938 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (9,4 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,82 мл, 4,7 ммоль), йодметан (0,49 мл, 1,126 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 дней. Смесь разводили этилацетатом (150 мл), промывали насыщенным хлоридом аммония (50 мл), водой (3 × 50 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 30-100% этилацетата в гептане, затем 0-25% метанола в этилацетате, с получением бесцветного твердого вещества (0,077 г, выход 19%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,91 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,57 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 3H), 7,29-7,18 (м, 2H), 3,71-3,67 (м, 1H), 3,24-3,09 (м, 2H), 2,31 (квintет,  $J=8,3$  Гц, 1H), 2,16-2,10 (м, 4H), 1,92-1,83 (м, 1H), 1,80-1,66 (м, 2H), 1,28 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  420,2 (M+1).

#### ПРИМЕР 43

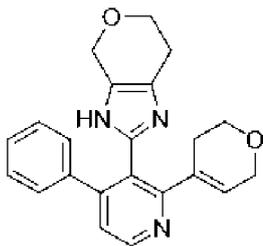
Аналогичным способом, как описано в ПРИМЕРЕ 42, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующее соединение:

№ примера	Структура Название	Количество (г)	$^1\text{H}$ ЯМР
		Выход % МС (ИЭР+) $m/z$	

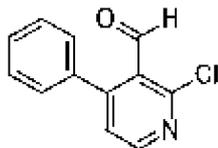
43	 <p>(±)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифтор-1-метилпиперидин-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	<p>0,046 г 32% 470,2 (M+1)</p>	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,50 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,67 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,45-7,36 (м, 3H), 7,29 (т, <i>J</i>=9,3 Гц, 1H), 7,24 (т, <i>J</i>=7,5 Гц, 1H), 3,65 (д, <i>J</i>=10,1 Гц, 1H), 3,19 (септ, <i>J</i>=6,9 Гц, 1H), 2,97 (д, <i>J</i>=9,8 Гц, 1H), 2,47-2,26 (м, 2H), 2,16-2,02 (м, 3H), 1,92 (с, 3H), 1,28 (д, <i>J</i>=6,9 Гц, 6H)</p>
----	---	--	---

Пример 44

Синтез 2-(2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4-фенилпиридин-3-ил)-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-*d*]имидазола



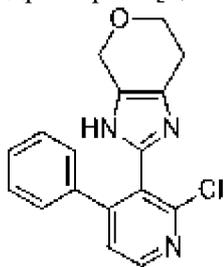
Стадия 1. Получение 2-хлор-4-фенилникотинальдегида



К смеси 2-хлор-4-йодоникотинальдегида (5,0 г, 18,7 ммоль) в безводном диоксане (63 мл) и воде (7 мл) добавляли фенолбороновую кислоту (2,5 г, 21 ммоль) и карбонат калия (6,5 г, 47 ммоль). Смесь продували азотом в течение 10 минут. К смеси затем добавляли дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II) как аддукта с дихлорметаном (1,5 г, 1,9 ммоль) и реакцию смесь нагревали до 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию смесь фильтровали через слой диатомитовой земли (*m. e.* Celite®) и фильтрат концентрировали при сниженном давлении. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 0-30% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде почти белого твердого вещества (4,0 г, выход 99%): <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,11 (с, 1H), 8,62 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,57 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,53-7,50 (м, 3H), 7,46-7,43 (м, 2H).

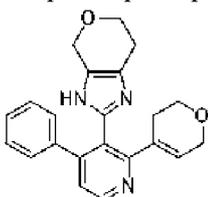
Стадия 2. Получение 2-(2-хлор-4-фенилпиридин-3-ил)-3,4,6,7-

тетрагидропирано[3,4-*d*]имидазола



К раствору 2-хлор-4-фенилникотинальдегида (0,60 г, 2,8 ммоль), 3-бромоксан-4-она (0,74 г, 4,1 ммоль) и концентрированного гидроксида аммония (0,65 мл, 4,1 ммоль) в безводном *N,N*-диметилформамиде (5,6 мл) порциями добавляли ацетат аммония (0,96 г, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 45 минут и к ней добавляли оксон (0,16 г, 2,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C еще 24 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию смесь разводили этилацетатом (30 мл) и экстрагировали с помощью воды (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 20-100% этилацетата в гептане, затем 0-10% метанола в дихлорметане, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,27 г, выход 31%): <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц; MeOD): δ 8,46 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,49 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,31-7,28 (м, 3H), 7,19 (д, *J*=1,8 Гц, 2H), 4,54 (т, *J*=1,5 Гц, 2H), 3,90 (т, *J*=5,5 Гц, 2H), 2,62 (ddd, *J*=5,5, 3,9, 1,5 Гц, 2H); MS (ИЭР+) *m/z*=312,2 (M+1); 314,0 (M+1).

Стадия 3. Получение 2-(2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4-фенилпиридин-3-ил)-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-*d*]имидазола

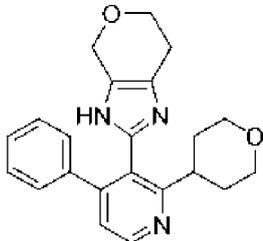


Смесь 2-(2-хлор-4-фенилпиридин-3-ил)-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-*d*]имидазола (0,10 г, 0,32 ммоль), сложного пинаколового эфира 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бороновой кислоты (0,20 г, 0,96 ммоль) и ацетата палладия (II) (0,021 г, 0,096 ммоль), трициклогексилфосфина тетрафторбората (0,071 г, 0,19 ммоль) и трехосновного фосфата калия (0,48 г, 2,2 ммоль) в 1,4-диоксане (3,2 мл) перемешивали в течение 15 мин в атмосфере азота. К этой смеси добавляли воду (0,80 мл) и ее перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали через диатомитовую землю (т. е. Celite®) и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Очисткой с помощью обращенно-фазной препаративной ВЭЖХ с использованием 15-95% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в качестве элюента, получали указанное в заголовке соединение (0,012 г, выход 12%): <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц; DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 8,65 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,37 (д, *J*=5,0 Гц,

1H), 7,31 (м, 3H), 7,19 (м, 2H), 5,61 (с, 1H), 4,44 (с, 2H), 4,01 (м, 2H), 3,82-3,78 (м, 2H), 3,66 (т,  $J=5,3$  Гц, 2H), 2,54 (м, 2H), 2,18 (м, 2H); МС (ИЭР+)  $m/z$  360,2 (M+1).

#### Пример 45

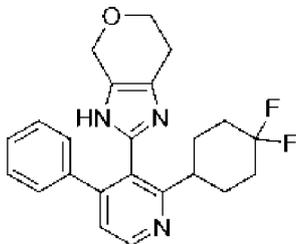
Синтез 2-(4-фенил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-*d*]имидазола



К перемешанному раствору 2-(2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4-фенилпиридин-3-ил)-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-*d*]имидазола (0,10 г, 0,28 ммоль) в метаноле (1,4 мл) и этилацетате (1,4 мл) в атмосфере азота добавляли палладий на углеродном носителе (10%, влажная подложка) (0,044 г, 0,42 ммоль) и формиат аммония (0,63 г, 10 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C в течение 1 ч. К смеси добавляли палладий на углеродном носителе (10%, влажная подложка) (0,022 г, 0,21 ммоль) и формиат аммония (0,32 г, 5 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 20 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили этилацетатом (20 мл) и промывали водой (2×25 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием 15-95% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в качестве элюента, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,0055 г, выход 5,4%). <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 11,66 (с, 1H), 8,66 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7,32-7,29 (м, 3H), 7,20-7,15 (м, 2H), 4,50 (с, 2H), 3,91-3,85 (м, 2H), 3,83-3,80 (м, 2H), 2,96-2,75 (м, 2H), 2,03-1,83 (м, 3H), 1,62-1,56 (м, 2H), 1,29-1,17 (м, 2H); МС (ИЭР+)  $m/z$  362,2 (M+1).

#### Пример 46

Синтез 2-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-фенилпиридин-3-ил)-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-*d*]имидазола

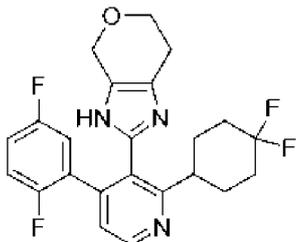


К смеси (4,4"-ди-трет-бутил-2,2"-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридирил-κN]фенил-κC]иридия (III) гексафторфосфата (2,9 мг, 0,0026 ммоль), NiCl<sub>2</sub>·глима (5,6 мг, 0,026 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (10,3 мг, 0,039 ммоль), 2-(2-хлор-4-фенилпиридин-3-ил)-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-*d*]имидазола (0,080 г, 0,26 ммоль), карбоната цезия (0,13 г, 0,39 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанкарбонной

кислоты (0,064 г, 0,39 ммоль, 1,5 эквив.) добавляли *N, N*-диметилформаид (5,8 мл). Смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично закрывали. Реакционную смесь затем перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 25 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием 5-50% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в качестве элюента, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,012 г, выход 12%). <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 11,60 (с, 1H), 8,65 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,35 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,31 (м, 3H), 7,18-7,16 (м, 2H), 4,52-4,45 (м, 2H), 3,82 (с, 2H), 2,78-2,70 (м, 1H), 2,11-1,63 (м, 9H). МС (ИЭР+) *m/z* 396,2 (M+1).

#### Пример 47

Синтез 2-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-*d*]имидазола

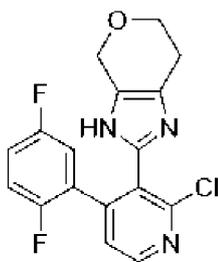


Стадия 1: Получение 2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)никотинальдегида



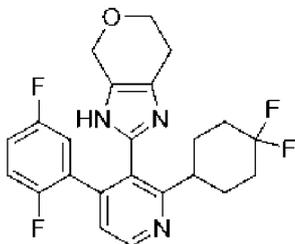
К раствору 2,5-дифторфенилбороновой кислоты (3,3 г, 21 ммоль), 2-хлор-4-йодоникотинальдегида (5,0 г, 19 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II), комплекса с дихлорметаном (1:1) (1,6 г, 1,9 ммоль) в 1,4-диоксане (67 мл), добавляли карбонат калия (7,8 г, 56 ммоль) и продували азотом в течение 5 мин. К нему добавляли воду (7,5 мл) и смесь перемешивали в течение 3 ч при 90°C. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь фильтровали через слой диатомитовой земли (*m. e.* Celite®) и фильтрат концентрировали при сниженном давлении. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 0-40% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде почти белого твердого вещества (4,2 г, выход 87%): МС (ИЭР+) *m/z* 254,0 (M+1) 256,0 (M+1).

Стадия 2. Получение 2-(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-*d*]имидазола



К раствору 2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)никотинальдегида (0,30 г, 1,2 ммоль), 3-бромоксан-4-она (0,42 г, 2,4 ммоль) и концентрированного гидроксида аммония (0,64 мл, 16 ммоль) в безводном *N, N*-диметилформамиде (2,4 мл) добавляли ацетат аммония (0,41 г, 5,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 45 минут, а затем к ней добавляли оксон (0,36 г, 0,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C еще 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию смесь разводили этилацетатом (20 мл) и промывали водой (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 55-100% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,20 г, выход 49%): МС (ИЭР+)  $m/z=348,0$  (M+1), 350,2 (M+1).

Стадия 3. Получение 2-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-*d*]имидазола

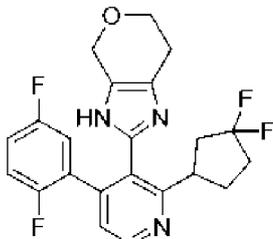


К смеси (4,4''-ди-трет-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-кN]фенил-кC]иридия (III) гексафторфосфата (2,9 мг, 0,0026 ммоль), NiCl<sub>2</sub>·глима (5,6 мг, 0,026 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (10,3 мг, 0,039 ммоль), 2-(2-хлор-4-фенилпиридин-3-ил)-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-*d*]имидазола (0,080 г, 0,26 ммоль), карбоната цезия (0,13 г, 0,39 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (0,056 г, 0,35 ммоль) добавляли *N, N*-диметилформамид (5,8 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично закрывали колпачком. Реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 25 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием 5-50% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в качестве элюента, получали указанное в заголовке соединение в виде

бесцветного твердого вещества (0,0023 г, выход 2,2%);  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц; MeOD)  $\delta$  8,69 (д,  $J=4,6$  Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,37 (д,  $J=4,2$  Гц, 1H), 7,12-7,10 (м, 2H), 6,93-6,90 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,94-3,93 (м, 2H), 2,66 (дд,  $J=3,8, 0,7$  Гц, 2H), 2,14-2,02 (м, 4H), 1,90-1,85 (м, 2H), 1,81-1,65 (м, 3H); MS (ИЭР+)  $m/z$  432,2 (M+1).

#### Пример 48

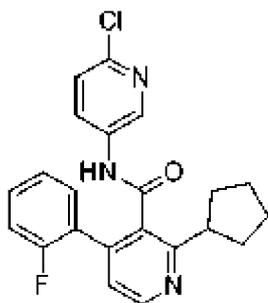
Синтез 2-(2-(3,3-дифторциклопентил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-*d*]имидазола



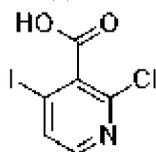
Сосуд объемом 20 мл заполняли (4,4''-ди-трет-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-кN)фенил-кC]иридия (III) гексафторфосфатом (2,9 мг, 0,0026 ммоль), комплексом хлорида никеля (II) с диметилловым эфиром этиленгликоля (5,6 мг, 0,026 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридином (10,3 мг, 0,039 ммоль), 2-(2-хлор-4-фенилпиридин-3-ил)-3,4,6,7-тетрагидропирано[3,4-*d*]имидазолом (0,080 г, 0,26 ммоль), карбонатом цезия (0,13 г, 0,39 ммоль), 3,3-дифторциклопентанкарбоновой кислотой (0,052 г, 0,35 ммоль), магнитной мешалкой и DMF (5,8 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично закрывали колпачком. Реакционную смесь затем перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 25 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием 5-50% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в качестве элюента, получали указанное в заголовке соединение в виде почти белого твердого вещества (0,0025 г, выход 2,6%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц; MeOD)  $\delta$  8,74 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,38 (дд,  $J=5,0, 0,9$  Гц, 1H), 7,16-7,07 (м, 2H), 6,92 (ддд,  $J=9,0, 5,2, 2,4$  Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,95 (т,  $J=5,5$  Гц, 2H), 3,46-3,36 (м, 1H), 2,68-2,66 (м, 2H), 2,63-2,50 (м, 1H), 2,38-2,27 (м, 2H), 2,15-1,99 (м, 3H); MS (ИЭР+)  $m/z$  418,2 (M+1).

#### Пример 49

Синтез *N*-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-циклопентил-4-(2-фторфенил)никотинамида

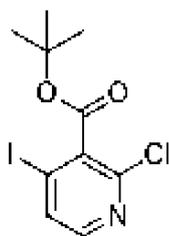


Стадия 1. Получение 2-хлор-4-йодоникотиновой кислоты



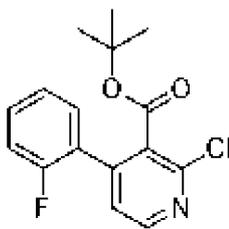
К смеси 2-хлор-4-йодпиридина (38,00 г, 158,7 ммоль) в тетрагидрофуране (190 мл) добавляли 2 М диизопропиламид лития (87,0 мл, 175 ммоль) при  $-70^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли твердый диоксид кремния (209,5 г, 4760 ммоль), реакционную смесь перемешивали при  $-70^{\circ}\text{C}$  в течение 2 ч. После нагревания до температуры окружающей среды смесь разводили 12 М хлористоводородной кислотой до получения pH 2. Смесь экстрагировали с помощью 50% этилацетата в тетрагидрофуране (3  $\times$  400 мл). Объединенный органический раствор сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка растиранием с 9% этилацетатом в петролейном эфире (110 мл) и фильтрацией получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (31 г, выход 69%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  14,3 (ушир. с, 1H), 8,12 (д,  $J=4,8$ , 1H), 7,98 (д,  $J=5,2$ , 1H).

Стадия 2. Получение *трет*-бутил-2-хлор-4-йодоникотината



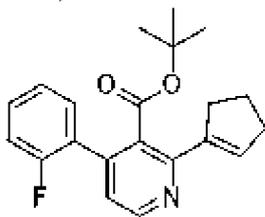
К смеси 2-хлор-4-йодоникотиновой кислоты (10,00 г, 35,28 ммоль) в *трет*-бутаноле (100 мл) добавляли 4-(диметиламино)пиридин (0,431 г, 3,53 ммоль), триэтиламин (3,57 г, 35,3 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбонат (15,40 г, 70,56 ммоль) и продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при  $50^{\circ}\text{C}$  в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии с использованием 17% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюента получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (31 г, выход 69%): МС (ИЭР+)  $m/z$  339,9 (M+1) и 441,9 (M+1).

Стадия 3. Получение *трет*-бутил-2-хлор-4-(2-фторфенил)никотината



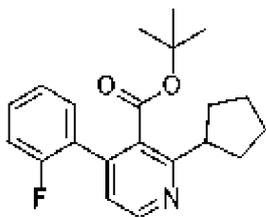
К смеси *tert*-бутил-2-хлор-4-йодоникотината (8,50 г, 25,0 ммоль) в диоксане (44 мл) и воде (11 мл) добавляли (2-фторфенил)бороновую кислоту (4,20 г, 30,0 ммоль), карбонат калия (6,92 г, 35,3 ммоль) и бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (II) дихлорметан (1,83 г, 2,50 ммоль) и продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили водой (250 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 200 мл). Объединенный органический раствор сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии с использованием 5% этилацетата в петролейном эфире в качестве элюентов получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (7,00 г, выход 91%): МС (ИЭР+)  $m/z$  308,0 (M+1) и 310,0 (M+1).

Стадия 4: Получение *tert*-бутил-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4-(2-фторфенил)никотината



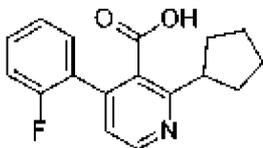
К смеси *tert*-бутил-2-хлор-4-(2-фторфенил)никотината (1,00 г, 3,25 ммоль), 2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,946 г, 4,87 ммоль) и карбоната натрия (1,55 г, 14,6 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (0,8 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (II) (0,238 г, 0,325 ммоль) в перчаточной камере. Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч под микроволновым облучением. Затем смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли тиомочевинную смолу (0,100 г). Смесь перемешивали в течение 4 ч. Смесь фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью смеси 10:1 петролейного эфира в этилацетате, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,700 г, выход 63%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,43-7,36 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,22-7,13 (м, 2H), 7,12 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 6,17 (квин.,  $J=2,0$  Гц, 1H), 2,93-2,86 (м, 2H), 2,55 (кт,  $J=7,2, 2,4$  Гц, 2H), 2,09-1,99 (м, 2H), 1,25 (с, 9H).

Стадия 5. Получение 4-*tert*-бутил-2-циклопентил-4-(2-фторфенил)-никотината



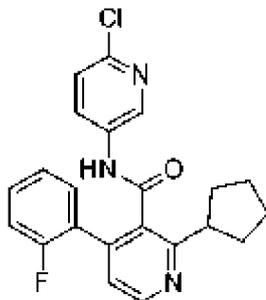
К раствору *tert*-бутил-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4-(2-фторфенил)-никотината (0,500 г, 1,47 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (0,300 г, чистота 10%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали *в вакууме* и продували несколько раз водородом. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки (0,500 г, неочищенный): <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,43-7,36 (м, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,22-7,13 (м, 2H), 7,09 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 3,39 (квин., *J*=8,0 Гц, 1H), 2,10-1,95 (м, 4H), 1,93-1,85 (м, 2H), 1,72-1,66 (м, 2H), 1,28 (с, 9H).

Стадия 6. Получение 2-циклопентил-4-(2-фторфенил)никотиновой кислоты



К раствору *tert*-бутил-2-циклопентил-4-(2-фторфенил)никотината (0,500 г, 1,46 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3,85 г, 33,8 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали *в вакууме*. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 17-47% ацетонитрила в 0,225% муравьиной кислоте в воде, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,240 г, выход 57%): <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,68 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,44-7,33 (м, 2H), 7,23-7,12 (м, 3H), 3,49-3,38 (м, 1H), 2,13-2,02 (м, 2H), 1,99-1,83 (м, 4H), 1,75-1,62 (м, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 286,1 (M+1).

Стадия 7. Получение *N*-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-циклопентил-4-(2-фторфенил)никотинамида



К смеси 2-циклопентил-4-(2-фторфенил)никотиновой кислоты (0,240 г, 0,841 ммоль) и 6-хлорпиридин-3-амина (0,216 г, 1,68 ммоль) в тетрагидрофуране (0,8 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,326 г, 2,52 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридин-1-ия йодид (0,322 г, 1,26 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь гасили водой (0,1 мл) и

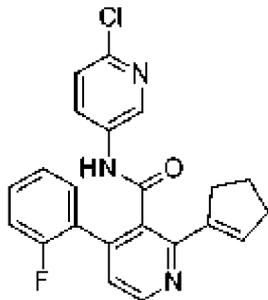
концентрировали *в вакууме*. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 50-72% ацетонитрила в 0,225% муравьиной кислоте в воде, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0129 г, выход 4%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,72 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,08 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,96 (дд,  $J=8,8$ , 2,8 Гц, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,26-7,20 (м, 2H), 7,20-7,11 (м, 3H), 3,40 (м,  $J=8,4$  Гц, 1H), 2,12-1,97 (м, 4H), 1,95-1,86 (м, 2H), 1,75-1,64 (м, 2H); МС (ИЭР+)  $m/z$  396,0 (M+1), 398,0 (M+1).

#### Пример 50

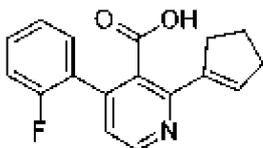
##### Синтез

##### *N*-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4-(2-

фторфенил)никотинамида

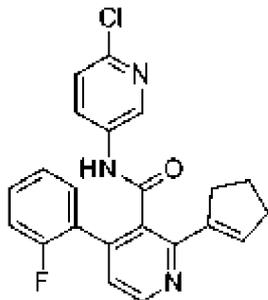


Стадия 1: Получение 2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4-(2-фторфенил)-никотиновой кислоты



К раствору *трет*-бутил-2-циклопентил-4-(2-фторфенил)никотината (0,200 г, 0,589 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2,31 г, 20,3 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь концентрировали *в вакууме*. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 8-38% ацетонитрила в 0,225% муравьиной кислоте в воде, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,100 г, выход 59%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,63 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,46-7,39 (м, 1H), 7,35 (дт,  $J=7,6$ , 1,8 Гц, 1H), 7,24-7,13 (м, 3H), 6,25 (т,  $J=2,0$  Гц, 1H), 2,92-2,78 (м, 2H), 2,54 (дт,  $J=7,2$ , 2,4 Гц, 2H), 2,03 (квин.,  $J=7,6$  Гц, 2H); МС (ИЭР+)  $m/z$  284,0 (M+1).

Стадия 2. Получение *N*-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4-(2-фторфенил)никотинамида

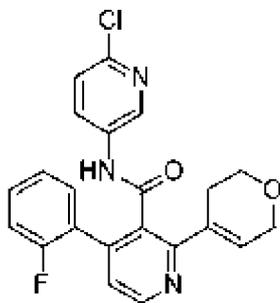


К смеси 2-(циклопент-1-ен-1-ил)-4-(2-фторфенил)никотиновой кислоты (0,0400 г,

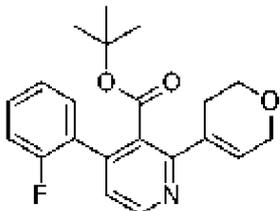
0,141 ммоль) и 6-хлорпиридин-3-амин (0,0547 г, 0,0424 ммоль) в тетрагидрофуране (0,4 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,0547 г, 0,424 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридин-1-ия йодид (0,0541 г, 0,212 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь гасили водой (0,1 мл) и концентрировали в вакууме. Смесь очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 45-67% ацетонитрила в 0,225% муравьиной кислоте в воде, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0253 г, выход 45%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,71 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,13 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,92 (дд, *J*=2,4, 8,8 Гц, 1H), 7,44-7,32 (м, 3H), 7,26 (с, 1H), 7,25-7,17 (м, 2H), 7,13 (т, *J*=8,8 Гц, 1H), 6,41 (с, 1H), 2,89 (т, *J*=6,4 Гц, 2H), 2,58-2,48 (м, 2H), 2,00 (квин., *J*=7,6 Гц, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 394,0 (M+1), 396,0 (M+1).

#### Пример 51

Синтез 4-(2-фторфенил)-*N*-(6-изопропилпиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)никотинамида

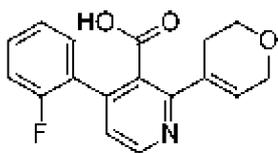


Стадия 1. Получение *трет*-бутил-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4-(2-фторфенил)никотината



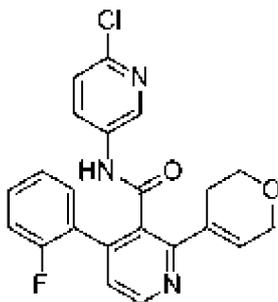
К раствору *трет*-бутил-2-хлор-4-(2-фторфенил)никотината (0,400 г, 1,30 ммоль) и 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,273 г, 1,30 ммоль) в диоксане (8 мл) и воде (2 мл) добавляли карбонат натрия (0,276 г, 2,60 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,0951 г, 0,130 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч под микроволновым облучением. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 27-47% ацетонитрила в 0,225% муравьиной кислоте в воде, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,368 г, выход 61%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,64 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,57-7,49 (м, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,26-7,20 (м, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,32 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 3,98 (т, *J*=5,2 Гц, 2H), 1,33 (с, 9H).

Стадия 2. Получение 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4-(2-фторфенил)никотиновой кислоты



Смесь *трет*-бутил-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4-(2-фторфенил)никотината (0,250 г, 0,703 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) и трифторуксусной кислоте (1,5 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 10-40% ацетонитрила в 0,225% муравьиной кислоте в воде, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,100 г, выход 47%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,66-12,81 (м, 1H), 8,66 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,57-7,45 (м, 1H), 7,43-7,24 (м, 4H), 6,03 (с, 1H), 4,16 (к, *J*=2,4 Гц, 2H), 3,82 (т, *J*=5,2 Гц, 2H), 2,61-2,53 (м, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 300,0 (M+1).

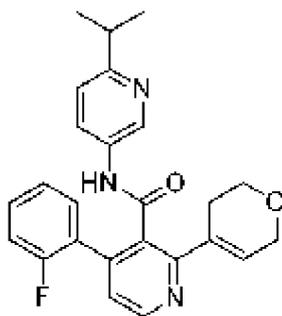
Стадия 3. Получение 4-(2-фторфенил)-*N*-(6-изопропилпиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)никотинамида



К раствору 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4-(2-фторфенил)никотиновой кислоты (0,0700 г, 0,234 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли 2-хлор-1-метилпиридин-1-ия йодид (0,0720 мг, 0,281 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,151 г, 1,17 ммоль) и 6-хлорпиридин-3-амин (0,0360 г, 0,281 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 36 ч. Реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 39-59% ацетонитрила в 0,225% муравьиной кислоте в воде, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,00500 г, выход 50%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,81 (с, 1H), 8,73 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,45-8,37 (м, 1H), 7,90-7,84 (м, 1H), 7,48-7,37 (м, 4H), 7,33-7,20 (м, 2H), 6,09 (с, 1H), 4,03 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 3,76 (т, *J*=5,2 Гц, 2H), 2,62 (д, *J*=1,6 Гц, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 410,0, 412,0 (M+1).

Пример 52

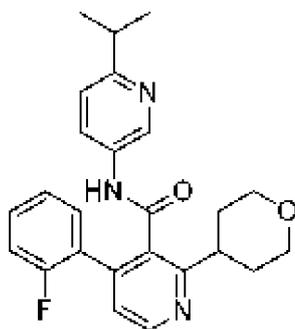
Синтез 4-(2-фторфенил)-*N*-(6-изопропилпиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)никотинамида



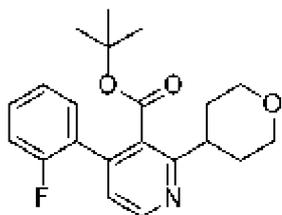
К раствору 2-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-(2-фторфенил)никотиновой кислоты (0,0800 г, 0,267 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли 2-хлор-1-метилпиридин-1-ия йодид (0,0820 г, 0,321 ммоль), *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,104 г, 0,802 ммоль) и 6-изопропилпиридин-3-амин (0,146 г, 1,07 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 23-43% ацетонитрила в 0,225% муравьиной кислоте в воде, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,00560 г, 0,0112 ммоль, выход 4%, чистота 93%, формиат) в виде желтого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,56-10,50 (м, 1H), 8,71 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,38 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,69 (дд, *J*=2,8, 8,4 Гц, 1H), 7,48-7,35 (м, 3H), 7,33-7,15 (м, 3H), 6,15-6,09 (м, 1H), 4,06 (д, *J*=2,4 Гц, 2H), 3,77 (*J*=5,2 Гц, 2H), 2,94 (тд, *J*=6,8, 13,6 Гц, 1H), 2,69 (с, 2H), 1,18 (д, *J*=7,2 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 418,1 (M+1).

#### Пример 53

Синтез 4-(2-фторфенил)-*N*-(6-изопропилпиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)никотинамида



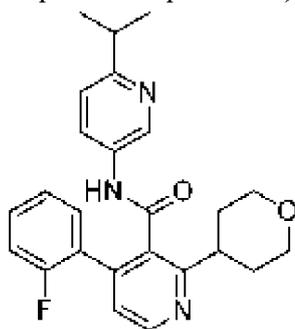
Стадия 1. Получение *трет*-бутил-4-(2-фторфенил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)никотината



К раствору *трет*-бутил-2-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-(2-фторфенил)никотината (0,450 г, 1,27 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли палладий на активированном угле (0,550 г, 0,571 ммоль, чистота 10%) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°C в течение

12 ч в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,450 г, выход 97%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,65 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,45-7,36 (м, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 7,24-7,11 (м, 3H), 4,12 (дд,  $J=3,6, 11,2$  Гц, 2H), 3,57-3,47 (м, 2H), 3,21 (тт,  $J=3,6, 11,6$  Гц, 1H), 2,16 (дк,  $J=4,4, 12,6$  Гц, 2H), 1,80 (дд,  $J=1,6, 11,6$  Гц, 2H), 1,29 (с, 9H).

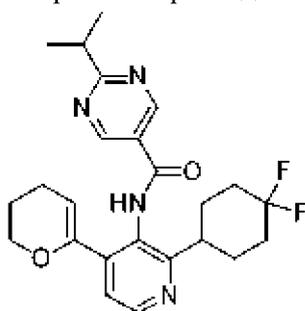
Стадия 2. Получение 4-(2-фторфенил)-*N*-(6-изопропилпиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)никотинамида



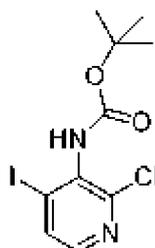
К раствору 4-(2-фторфенил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)никотиновой кислоты (0,0500 г, 0,166 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли 2-хлор-1-метилпиридин-1-ия йодид (0,0510 г, 0,200 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,0640 г, 0,498 ммоль) и 6-изопропилпиридин-3-амин (0,0450 г, 0,332 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 27-47% ацетонитрила в 0,225% муравьиной кислоте в воде, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,00600 г, выход 7%): МС (ИЭР+)  $m/z$  420,0 ( $M+1$ ).

Пример 54

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

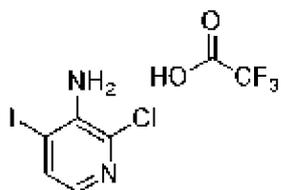


Стадия 1. Получение *tert*-бутил(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)карбамата



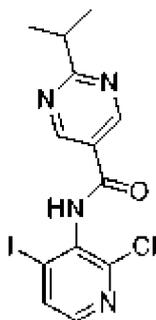
К раствору 2-хлор-4-йодоникотиновой кислоты (5,0 г, 18 ммоль) в *трет*-бутаноле (84 мл) и *N, N*-диметилформамиде (71 мл) добавляли дифенилфосфоновый азид (5,7 мл, 26 ммоль) и триэтиламин (6,1, 44 ммоль). Раствор нагревали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (500 мл). Реакционную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (3 × 250 мл), водой (250 мл) и солевым раствором (250 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-40% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде почти белого твердого вещества (3,4 г, выход 54%): МС (ИЭР+)  $m/z$  355,0 (M+1), 357,0 (M+1).

Стадия 2. Получение соли 2-хлор-4-йодпиридин-3-амин и трифторуксусной кислоты



К смеси *трет*-бутил(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)карбамата (0,82 г, 2,5 ммоль) в дихлорметане (25 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч и летучие вещества удаляли *в вакууме*. Светло-желтое твердое вещество использовали без дополнительной очистки (3,4 г, выход 96%): МС (ИЭР+)  $m/z$  254,8 (M+1), 256,8 (M+1).

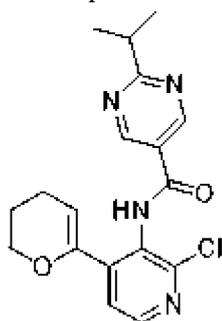
Стадия 3. Получение *N*-(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



К раствору соли 2-хлор-4-йодпиридин-3-амин и трифторуксусной кислоты (0,83 г, 3,3 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,81 г, 4,9 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридин-1-ия йодида (2,5 г, 9,8 ммоль) в тетрагидрофуране (16 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (5,7 мл, 33 ммоль) и смесь перемешивали при 65°C в течение 20 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили этилацетатом (50 мл) и органическую фазу промывали насыщенным водным бикарбонатом натрия (50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Раствор неочищенного остатка растворяли в метаноле/THF

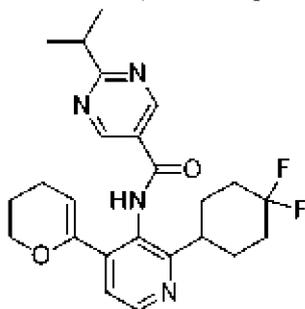
(1:1) (18 мл) и затем к смеси добавляли гидроксид натрия (16 мл). После перемешивания в течение 15 минут при температуре окружающей среды реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (2×30 мл), разводили этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (3 × 30 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-100% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде почти белого твердого вещества (0,72 г, выход 54%).

Стадия 4. Получение *N*-(2-хлор-4-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)пиримидин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



Смесь *N*-(2-хлор-4-йодпиримидин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,090 г, 0,22 ммоль) в диоксане (1,2 мл) и воде (0,11 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли карбонат калия (0,092 г, 0,67 ммоль), 2-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,070 г, 0,34 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) (0,019 г, 0,022 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой диатомитовой земли (*m. e.* Celite®), а слой на фильтре промывали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенный фильтрат промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 75 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-100% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (0,065 г, выход 80%): МС (ИЭР+) *m/z* 359,0 (M+1), 361,0 (M+1).

Стадия 5. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)пиримидин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

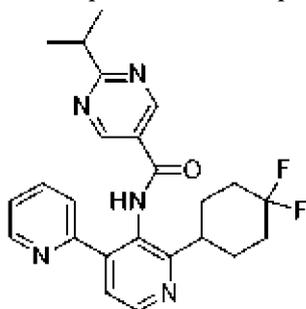


К смеси (4,4''-ди-трет-бутил-2,2''-бипиримидин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-

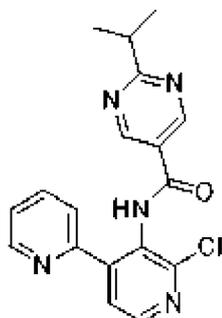
пиридинил-кN)фенил-кC]иридия (III) гексафторфосфата (0,0019 г, 0,0017 ммоль), NiCl<sub>2</sub>·глима (0,0038 г, 0,017 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (0,0070 г, 0,026 ммоль), *N*-(2-хлор-4-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,062 г, 0,17 ммоль), карбоната цезия (0,11 г, 0,35 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (0,056 г, 0,34 ммоль) добавляли *N,N*-диметилформамид (4,3 мл). Смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично закрывали. Реакционную смесь затем перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 25 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием 5-85% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в качестве элюента, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,010 г, выход 13%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,21 (с, 1H), 9,21 (с, 2H), 8,49 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,28 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 5,19 (т, *J*=3,9 Гц, 1H), 3,96-3,94 (м, 1H), 3,28-3,20 (м, 2H), 3,16-3,08 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 3H), 2,00-1,72 (м, 9H), 1,33 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 443,2 (M+1).

#### Пример 55

Синтез *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



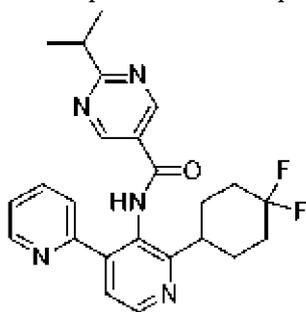
Стадия 1. Получение *N*-(2'-хлор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



К раствору *N*-(2-хлор-4-йод-3-пиридил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,15 г, 0,36 ммоль) в THF (2,0 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,042 г, 0,036 ммоль) и 2-пиридилцинк бромид (1,4 мл, 0,72 ммоль). После перемешивания смесь в атмосфере азота при 70°C в течение 16 ч добавляли второй

тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,042 г, 0,036 ммоль) и 2-пиридилцинк бромид (1,4 мл, 0,72 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение дополнительных 8 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили этилацетатом (15 мл), промывали 1 М раствором HCl (2 × 20 мл), солевым раствором (20 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-100% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (0,10 г, выход 80%): МС (ИЭР+)  $m/z$  354,0 (M+1), 356,0 (M+1).

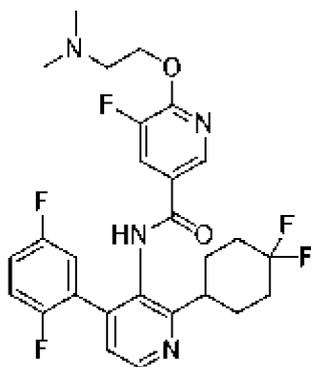
Стадия 2. Получение *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



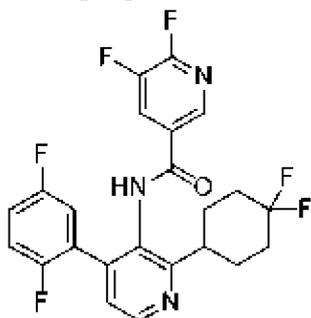
К смеси (4,4''-ди-трет-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-κN)фенил-κC]иридия (III) гексафторфосфата (0,0024 г, 0,0021 ммоль), NiCl<sub>2</sub>·глима (0,0047 г, 0,021 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (0,0086 г, 0,032 ммоль), *N*-(2-хлор-4-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,073 г, 0,21 ммоль), карбоната цезия (0,14 г, 0,43 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (0,070 г, 0,43 ммоль) добавляли *N,N*-диметилформамид (5,4 мл). Смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично закрывали. Реакционную смесь затем перемешивали перед лампами Kessil PR 160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 25 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием 10-85% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в качестве элюента, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,031 г, выход 33%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10,46 (с, 1H), 9,06 (с, 2H), 8,65 (д, *J*=5,0 Гц, 2H), 7,87 (тд, *J*=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,52 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,41-7,39 (м, 1H), 3,21 (д квинтет, *J*=13,8, 6,9 Гц, 2H), 2,12-1,99 (м, 3H), 1,92-1,85 (м, 5H), 1,30 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  438,2 (M+1).

Пример 56

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-(2-(диметиламино)этокси)-5-фторникотинамида

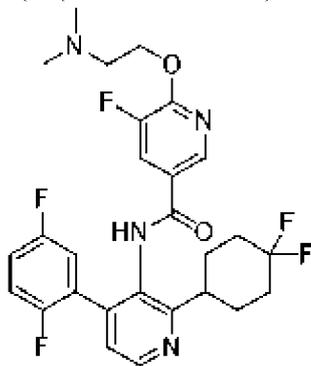


Стадия 1. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5,6-дифторникотинамида



К смеси 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина (1,00 г, 3,08 ммоль), 5,6-дифторпиридин-3-карбоновой кислоты (0,539 г, 3,39 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридин-1-ия йодида (1,02 г, 4,01 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,20 г, 9,25 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-25% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (1,00 г, 2,15 ммоль, выход 78%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,38 (с, 1H), 8,64 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,39 (т, *J*=1,8 Гц, 1H), 8,28 (дт, *J*=2,0, 9,6 Гц, 1H), 7,39 (д, *J*=5,4 Гц, 1H), 7,37-7,20 (м, 3H), 3,24-3,11 (м, 1H), 2,17-2,04 (м, 2H), 1,98-1,74 (м, 6H).

Стадия 2. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-(2-(диметиламино)этокси)-5-фторникотинамида

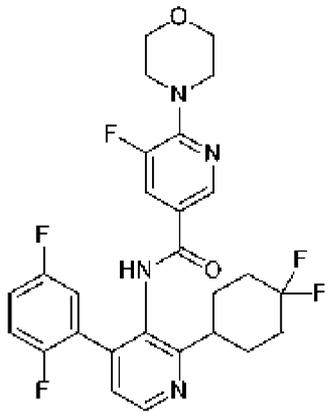


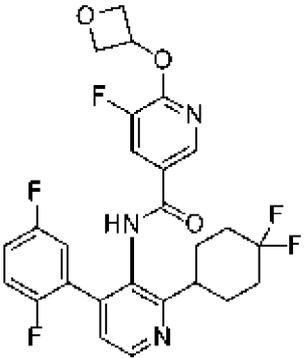
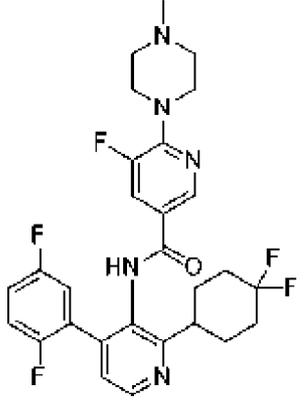
К раствору *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5,6-дифторникотинамида (0,0500 г, 0,107 ммоль) и 2-(диметиламино)этанола (0,0192 г, 0,215

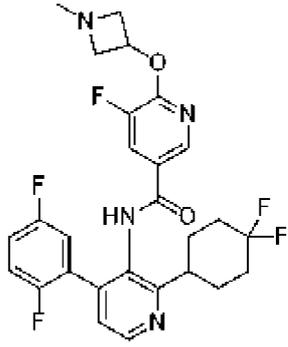
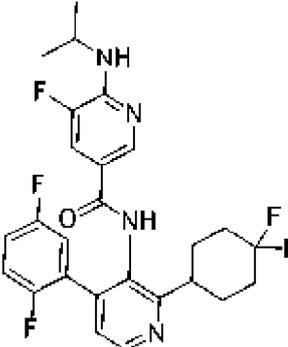
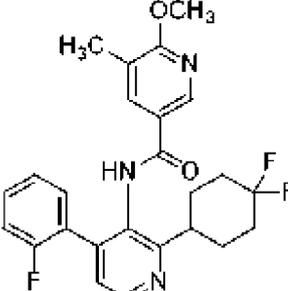
ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (1 М в тетрагидрофуране, 0,200 мл) при 0°C и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. К смеси добавляли воду (10 мл), затем смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 15-35% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0335 г, выход 52%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 8,60 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,81 (дд, *J*=2,0, 10,6 Гц, 1H), 7,35 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,27-7,06 (м, 3H), 4,64-4,61 (м, 2H), 3,19-3,11 (м, 1H), 2,91 (т, *J*=5,6 Гц, 2H), 2,42 (с, 6H), 2,19-2,00 (м, 4H), 1,94-1,77 (м, 4H); МС (ИЭР+) *m/z* 535,3 (M+1).

#### Пример 57-60

Аналогичным способом, как описано в примере 56, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

№ примера	Структура Название	Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H-ЯМР
57	 <p><i>N</i>-(2-(4,4- дифторциклогексил)-4-(2,5- дифторфенил)пиридин-3- ил)-5-фтор-6- морфолиноникотинамид</p>	45%	533,2 (M+1)	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,67 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,70-7,54 (м, 1H), 7,40 (с, 1H), 7,20 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,16-7,03 (м, 3H), 3,87-3,77 (м, 4H), 3,73-3,65 (м, 4H), 3,08-2,91 (м, 1H), 2,29-2,19 (м, 2H), 2,17-2,05 (м, 2H), 1,95 (д, <i>J</i> =13,2 Гц, 2H), 1,86-1,72 (м, 2H)

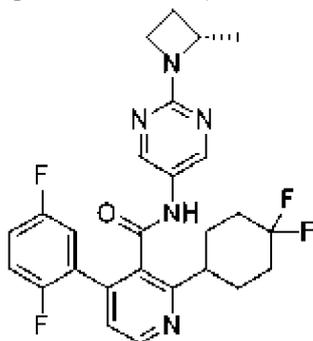
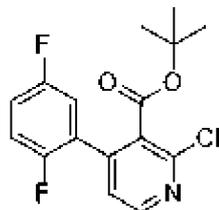
58	 <p style="text-align: center;">N-(2-(4,4- дифторциклогексил)-4-(2,5- дифторфенил)пиридин-3- ил)-5-фтор-6-(оксетан-3- илокси)никотинамид</p>	59%	519,2 (M+1)	(400 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,70 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=9,9, 1,9 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,22 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,18-7,06 (м, 3H), 5,72 (квинтет, J=5,9 Гц, 1H), 5,03 (т, J=7,2 Гц, 2H), 4,82 (дд, J=7,9, 5,5 Гц, 2H), 3,02-2,95 (м, 1H), 2,29-2,21 (м, 2H), 2,18-2,10 (м, 2H), 1,97-1,93 (м, 2H), 1,86-1,70 (м, 2H)
59	 <p style="text-align: center;">N-(2-(4,4- дифторциклогексил)-4-(2,5- дифторфенил)пиридин-3- ил)-5-фтор-6-(4- метилпиперазин-1- ил)никотинамид</p>	58%	546,3 (M+1)	(400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,97 (с, 1H), 8,60 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,40- 8,37 (м, 1H), 7,74 (дд, J=14,8, 2,0 Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 3,59-3,53 (м, 4H), 3,18-3,11 (м, 1H), 2,45-2,37 (м, 4H), 2,20 (с, 3H), 2,15-2,03 (м, 2H), 1,91 (с, 2H), 1,83 (с, 4H)

60	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)никотинамид</p>	35%	523,2 (M+1)	(400 МГц; MeOD) $\delta$ 8,62 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=10,5, 2,0$ Гц, 1H), 7,39-7,36 (м, 1H), 7,24-7,12 (м, 3H), 5,42-5,39 (м, 1H), 4,03-3,99 (м, 2H), 3,52-3,49 (м, 2H), 3,19-3,11 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,20-2,01 (м, 4H), 1,94-1,87 (м, 2H), 1,87-1,77 (м, 2H)
61	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-(изопропиламино)никотинамид</p>	38%	505,2 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 8,57 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,28 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,51 (дд, $J=12,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,25-7,04 (м, 3H), 4,30 (дт, $J=13,2,$ 6,4 Гц, 1H), 3,22-3,09 (м, 1H), 2,21-2,10 (м, 2H), 2,09-1,97 (м, 2H), 1,90 (д, $J=13,6$ Гц, 3H), 1,84-1,72 (м, 1H), 1,25 (д, $J=6,8$ Гц, 6H)
62		79%	456,1 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, MeOD- $d_4$ ) $\delta$ 8,57 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,34 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J=2,2, 0,8$ Гц, 1H), 7,42-7,31 (м,

	<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-6-метокси-5-метилникотинамид			3H), 7,23-7,13 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,21-3,08 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 2,17-2,00 (м, 4H), 1,98-1,72 (м, 4H)
--	--	--	--	---

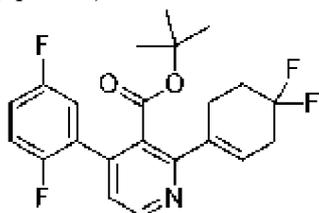
## Пример 63

Синтез (*S*)-2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-*N*-(2-(2-метилазетидин-1-ил)пиримидин-5-ил)никотинамида

Стадия 1. Получение *трет*-бутил-2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)никотината

К раствору 2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)никотиновой кислоты (1,00 г, 3,71 ммоль) в *трет*-бутаноле (10 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (1,62 г, 7,42 ммоль), триэтиламин (1,13 г, 11,1 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,0453 г, 0,371 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-4% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,800 г, 2,46 ммоль, выход 66%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 1H), 7,22-7,05 (м, 3H), 1,41 (с, 9H).

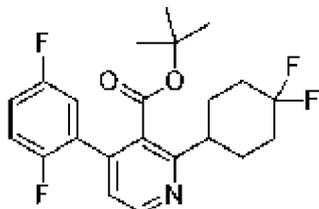
Стадия 2. Получение *трет*-бутил-2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)никотината



К смеси *трет*-бутил-2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)никотината (0,700 г, 2,15 ммоль),

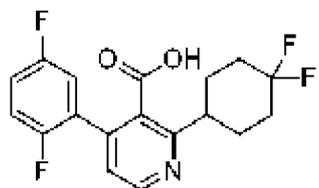
2-(4,4-дифторциклогексен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,305 г, 1,25 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (0,157 г, 0,215 ммоль) и карбоната калия (0,891 г, 6,45 ммоль) добавляли диоксан (10 мл)/воду (2 мл). Смесь дегазировали и продували азотом 3 раза, а затем смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,540 г, выход 62%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,20 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,16-7,09 (м, 2H), 7,08-7,01 (м, 1H), 5,74 (с, 1H), 2,88 (т, J=5,6 Гц, 2H), 2,68 (т, J=13,2 Гц, 2H), 2,24 (тт, J=13,6, 6,8 Гц, 2H), 1,35 (с, 9H).

Стадия 3. Получение *трет*-бутил-2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)никотината



К раствору *трет*-бутил-2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)никотината (0,540 г, 1,33 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (0,450 г, 0,423 ммоль, 10 вес.%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали в вакууме и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,450 г, неочищенного): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,18-7,07 (м, 3H), 7,03 (ддд, J=8,0, 5,6, 2,8 Гц, 1H), 3,03 (т, J=11,6 Гц, 1H), 2,31-2,22 (м, 2H), 2,19-2,08 (м, 2H), 2,03-1,95 (м, 2H), 1,90-1,74 (м, 2H), 1,34 (с, 9H).

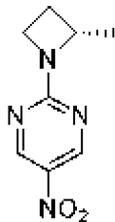
Стадия 4. Получение 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)никотиновой кислоты



К раствору *трет*-бутил-2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)никотината (0,450 г, 1,10 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (7,70 г, 67,5 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя 0,1% муравьиной кислотой в воде. К раствору продукта добавляли 1 мл концентрированной

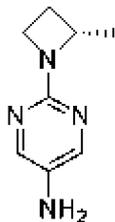
хлористоводородной кислоты. Полученный раствор лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,310 г, выход 72%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,69 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,44-7,33 (м, 3H), 7,26 (ддд,  $J=8,4, 5,2, 2,8$  Гц, 1H), 3,16-3,00 (м, 1H), 2,13 (д,  $J=6,8$  Гц, 2H), 2,04-1,84 (м, 6H).

Стадия 5. Получение (*S*)-2-(2-метилазетидин-1-ил)-5-нитропиримидина



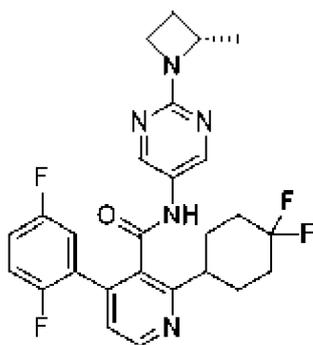
К раствору (*S*)-2-метилазетидина гидрохлорида (0,148 г, 1,38 ммоль) и карбоната цезия (1,23 г, 3,76 ммоль) в диметилформамиде (2 мл) добавляли 2-хлор-5-нитропиримидин (0,200 г, 1,25 ммоль) при 25°C. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Остаток разводили этилацетатом (20 мл) и промывали водой (3 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,210 г, выход 82%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,07 (с, 2H), 4,69-4,57 (м, 1H), 4,23-4,05 (м, 2H), 2,60-2,53 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,50 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H).

Стадия 6. Получение (*S*)-2-(2-метилазетидин-1-ил)пиримидин-5-амина



К раствору (*S*)-2-(2-метилазетидин-1-ил)-5-нитропиримидина (0,210 г, 1,08 ммоль) в этилацетате (10 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (0,0300 г, 10 вес.%) при 25°C в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и продували водородом три раза. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм, баллон). Полученную смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали этилацетатом (10 мл). Фильтрат концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,120 г, выход 64%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,85 (с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,22-4,10 (м, 1H), 3,76 (дт,  $J=8,4, 4,0$  Гц, 1H), 3,67 (к,  $J=8,0$  Гц, 1H), 2,26 (дтд,  $J=10,4, 8,4, 4,0$  Гц, 1H), 1,96-1,84 (м, 1H), 1,37 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H).

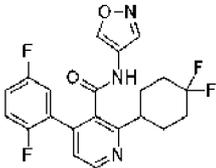
Стадия 7. Получение (*S*)-2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-*N*-(2-(2-метилазетидин-1-ил)пиримидин-5-ил)никотинамида

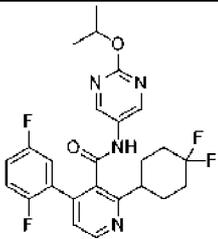
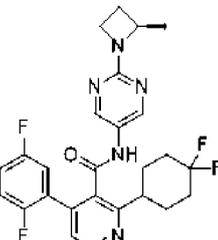
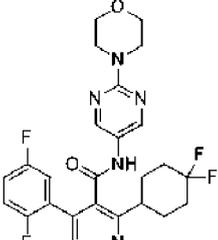


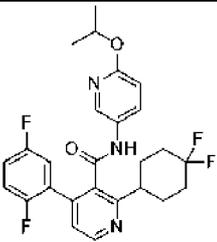
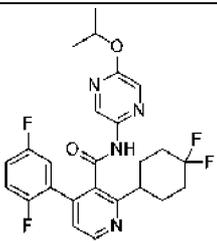
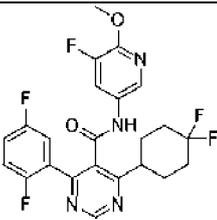
К раствору (*S*)-2-(2-метилазетидин-1-ил)пиримидин-5-амина (0,0400 г, 0,244 ммоль), 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)никотиновой кислоты (0,0880 г, 0,249 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,0960 г, 0,743 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,0750 г, 0,294 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 46-76% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0420 г, выход 34%) в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 8,67 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,23 (с, 2H), 7,37 (дд, *J*=4,8, 1,2 Гц, 1H), 7,30-7,14 (м, 3H), 4,52-4,40 (м, 1H), 4,10-3,99 (м, 1H), 3,98-3,85 (м, 1H), 3,12-3,00 (м, 1H), 2,47 (дтд, *J*=10,8, 8,8, 5,2 Гц, 1H), 2,22-2,07 (м, 4H), 2,06-1,91 (м, 4H), 1,90-1,79 (м, 1H), 1,48 (д, *J*=6,0 Гц, 3H); МС (ИЭР+) *m/z* 500,2 (M+1).

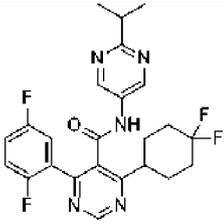
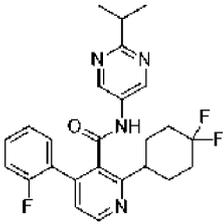
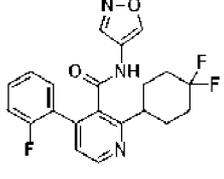
#### Пример 64-74

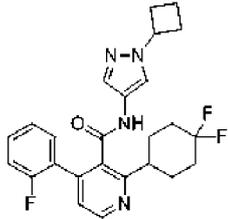
Аналогично тому, как описано в примере 63, используя соответствующим образом замещенные исходные материалы и промежуточные продукты, были получены следующие соединения:

№ примера	Структура Название	Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H-ЯМР
64	 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)- <i>N</i> -(изоксазол-4-ил)никотинамид	27%	420,1 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,83 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,73 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,40 (дд, <i>J</i> =4,8, 1,2 Гц, 1H), 7,36 (тд, <i>J</i> =9,2, 4,4 Гц, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,23 (ддд, <i>J</i> =8,8, 5,6, 3,2 Гц, 1H), 2,97-2,90 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 2H), 2,01-1,84 (м, 6H)

65	 <p>2-(4,4- дифторциклогексил)- 4-(2,5-дифторфенил)- N-(2- изопропокси-пиримиди н-5-ил)никотинамид</p>	5%	489,0 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,8 (с, 1H), 8,73 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,43- 7,30 (м, 5H), 5,16-5,09 (м, 1H), 3,05 (ушир. с, 1H), 2,08-1,93 (м, 8H), 1,29 (д, $J=6,0$ Гц, 6H)
66	 <p>(<i>R</i>)-2-(4,4- дифторциклогексил)- 4-(2,5-дифторфенил)- N-(2-(2- метилазетидин-1- ил)пиримидин-5- ил)никотинамид</p>	22%	500,2 (M+1)	(400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,67 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,23 (с, 2H), 7,37 (дд, $J=4,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,33- 7,15 (м, 3H), 4,51-4,40 (м, 1H), 4,03 (дт, $J=8,8, 5,2$ Гц, 1H), 3,98-3,89 (м, 1H), 3,11-3,00 (м, 1H), 2,48 (дтд, $J=10,8, 8,8, 4,8$ Гц, 1H), 2,22-2,08 (м, 4H), 2,06-1,92 (м, 4H), 1,90- 1,80 (м, 1H), 1,48 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,29 (с, 2H)
67	 <p>2-(4,4- дифторциклогексил)- 4-(2,5-дифторфенил)- N-(2- морфолино-пиримидин -5-ил)никотинамид</p>	8%	516,1 (M+1)	(400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,84-8,82 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,51 (с, 2H), 7,86- 7,82 (дд, $J=0,8$ Гц, 5,6Гц, 1H), 7,37-7,26 (м, 3H), 3,77 (с, 8H), 3,27-3,21 (м, 1H), 2,26-2,12 (м, 6H), 2,06-1,88 (м, 2H)

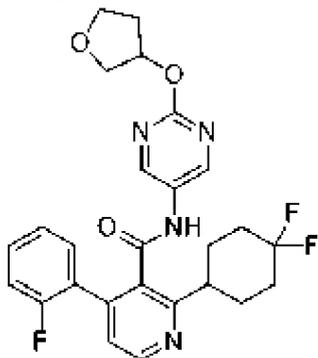
68	 <p>2-(4,4- дифторциклогексил)- 4-(2,5-дифторфенил)- N-(6- изопропоксипиридин- 3-ил)никотинамид</p>	23%	488,2 (M+1)	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8,71 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,87 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=8,8, 2,8$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,17-7,06 (м, 4H), 6,66 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,30-5,14 (м, 1H), 3,18-3,00 (м, 1H), 2,27-2,14 (м, 4H), 2,04-1,83 (м, 4H), 1,33 (д, $J=6,0$ Гц, 6H)
69	 <p>2-(4,4- дифторциклогексил)- 4-(2,5-дифторфенил)- N-(5- изопропоксипирозин- 2-ил)никотинамид</p>	12%	489,1 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11,00 (с, 1H), 8,70 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,99 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,40-7,22 (м, 4H), 5,25-5,07 (м, 1H), 3,01 (т, $J=10,0$ Гц, 1H), 2,08 (дд, $J=11,2, 6,4$ Гц, 2H), 2,03-1,78 (м, 6H), 1,30 (д, $J=6,0$ Гц, 6H)
70	 <p>4-(4,4- дифторциклогексил)- 6-(2,5-дифторфенил)- N-(5-фтор-6- метоксипиридин-3- ил)пиримидин-5- карбоксамид</p>	28%	479,2 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,79 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 7,92 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,81 (дд, $J=11,6, 2,0$ Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 3H), 3,91 (с, 3H), 3,16-3,07 (м, 1H), 2,11 (с, 2H), 1,96 (д, $J=5,2$ Гц, 6H)

71	 <p>4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)-<i>N</i>-(2-изопропилпиримидин-5-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	7%	473,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,97 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,77 (с, 2H), 7,43-7,38 (м, 3H), 3,16-3,08 (м, 2H), 2,14-2,04 (м, 2H), 2,03-1,92 (м, 6H), 1,25 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 7H)
72	 <p>2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-<i>N</i>-(2-изопропилпиримидин-5-ил)никотинамид</p>	8%	455,1 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,71 (с, 2H), 8,67 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,48-7,39 (м, 2H), 7,38 (дд, <i>J</i> =5,0, 1,4 Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 2H), 3,14 (квин, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 3,06 (т, <i>J</i> =11,8 Гц, 1H), 2,23-2,08 (м, 4H), 2,04-1,80 (м, 4H), 1,29 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 6H)
73	 <p>2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-<i>N</i>-(изоксазол-4-ил)никотинамид</p>	18%	402,0 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,90 (с, 1H), 8,73 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,45-7,31 (м, 2H), 7,26-7,14 (м, 3H), 7,07 (с, 1H), 3,00 (т, <i>J</i> =11,4 Гц, 1H), 2,33-2,12 (м, 4H), 2,05-1,77 (м, 4H)

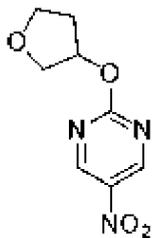
74	 <p><i>N</i>-(1-циклобутил-1<i>H</i>-пиразол-4-ил)-2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)никотинамид</p>	24%	455,2 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,63 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 7,35 (с, 1H), 7,33 (дд, <i>J</i> =5,0, 1,6 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 2H), 4,79-4,69 (м, 1H), 3,05-2,92 (м, 1H), 2,55-2,37 (м, 4H), 2,23-2,07 (м, 4H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,91-1,71 (м, 4H)
----	--	-----	-------------	---

## Пример 75

Синтез 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-*N*-(2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)никотинамида

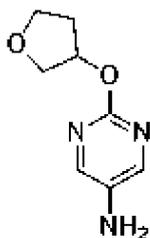


## Стадия 1. Получение 5-нитро-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидина



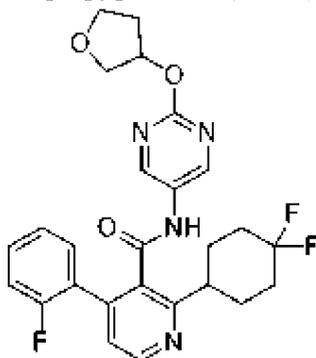
К раствору 2-хлор-5-нитропиримидина (0,100 г, 0,627 ммоль) и тетрагидрофуран-3-ола (0,110 г, 1,25 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) по каплям добавляли 2-метилпропан-2-олят натрия (1 М в тетрагидрофуране, 0,94 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в атмосфере азота в течение 12 ч. Смесь выливали в насыщенный водный бикарбонат натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (0,150 г, неочищенного): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,31 (с, 2H), 5,71-5,62 (м, 1H), 4,14-4,09 (м, 1H), 4,07-4,02 (м, 1H), 3,99-3,96 (м, 2H), 2,32-2,20 (м, 2H).

## Стадия 2. Получение 2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-5-амина



К смеси 5-нитро-2-тетрагидрофуран-3-илоксипиримидина (0,150 г, неочищенного) и хлорида аммония (0,760 г, 1,42 ммоль) в этаноле (10 мл) и воде (5 мл) добавляли железный порошок (0,198 г, 3,55 ммоль) одной порцией при 20°C. Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 20°C и фильтровали. Фильтрат выпаривали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью этилацетата, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0600 г, выход 46%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (с, 2H), 5,43 (с, 1H), 4,09 (м, 1H), 4,04-3,98 (м, 1H), 3,96-3,88 (м, 2H), 2,26-2,17 (м, 2H).

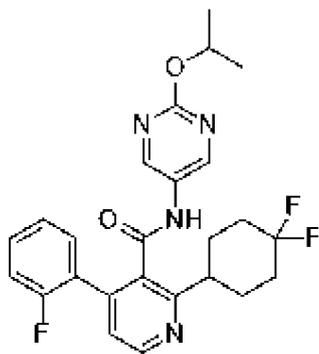
Стадия 3. Получение 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-N-(2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-5-ил)никотинамида



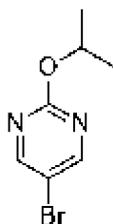
Аналогичным способом, как описано в примере 63 (), с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,069 г, выход 24%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,72 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,36 (с, 2H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,31 (ушир. с, 1H), 7,27-7,16 (м, 3H), 5,50-5,42 (м, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 4,03-3,96 (м, 1H), 3,95-3,88 (м, 2H), 3,15-3,00 (м, 1H), 2,31-2,14 (м, 6H), 2,02 (д, *J*=13,6 Гц, 2H), 1,94-1,81 (м, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 499,1 (M+1).

## Пример 76

Синтез 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-N-(2-изопропоксипиримидин-5-ил)никотинамида

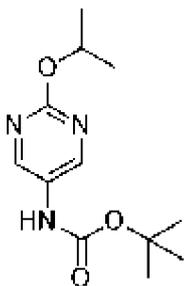


Стадия 1. Получение 5-бром-2-изопропоксипиримидина



К смеси пропан-2-ола (40 мл) добавляли гидрид натрия (2,58 г, 64,6 ммоль, 60 вес.%) при 0°C с перемешиванием. Смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин. К смеси добавляли раствор 5-бром-2-хлорпиримидина (5,00 г, 25,9 ммоль) в пропан-2-оле (20 мл) при 0°C и полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) при 0°C с перемешиванием. Полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (3,00 г, неочищенного): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,73 (с, 2H), 5,25-5,06 (м, 1H), 1,31 (д, *J*=6,4 Гц, 6H).

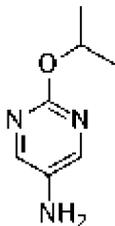
Стадия 2. Получение *трет*-бутил(2-изопропоксипиримидин-5-ил)-карбамата



К смеси 5-бром-2-изопропоксипиримидина (1,00 г, 4,61 ммоль), *трет*-бутилкарбамата (0,648 г, 5,53 ммоль) и карбоната цезия (4,50 г, 13,8 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли [2-(2-аминофенил)-фенил]-метилсульфонилоксипалладия ди-*трет*-бутил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (0,366 г, 0,461 ммоль) одной порцией при 20°C. Смесь перемешивали при 70°C в атмосфере азота в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 20°C и выливали в воду (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при сниженном

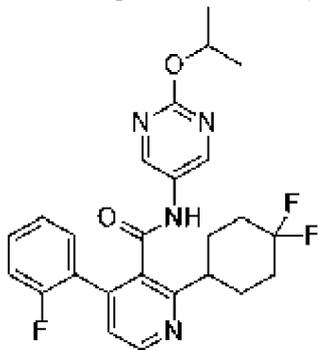
давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 30% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,600 г, выход 51%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,55 (с, 2H), 6,75-6,44 (м, 1H), 5,24-5,14 (м, 1H), 1,52 (с, 9H), 1,38 (д,  $J=6,4$  Гц, 6H).

Стадия 3. Получение 2-изопропоксипиримидин-5-амина



К раствору *трет*-бутил *N*-(2-изопропоксипиримидин-5-ил)карбамата (0,400 г, 1,58 ммоль) в дихлорметане (10 мл) по каплям добавляли хлороводород/диоксан (4 М, 10 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь выпаривали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом воды, что содержит 0,1% гидроксида аммония, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,0550 г, выход 22%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,93 (с, 2H), 5,03-4,95 (м, 1H), 4,91 (с, 2H), 1,24 (д,  $J=6,4$  Гц, 6H).

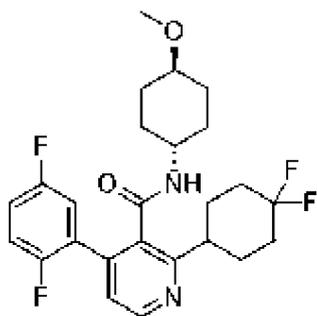
Стадия 4. Получение 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)-*N*-(2-изопропоксипиримидин-5-ил)никотинамида



Аналогичным способом, как описано в примере 63 (), с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,0059 г, выход 7%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,71 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,31 (с, 2H), 7,45-7,35 (м, 2H), 7,26-7,17 (м, 3H), 7,15 (с, 1H), 5,26-5,15 (м, 1H), 3,15-3,01 (м, 1H), 2,29-2,14 (м, 4H), 2,05-1,96 (м, 2H), 1,92-1,81 (м, 2H), 1,37 (д,  $J=6,4$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  471,1 ( $\text{M}+1$ ).

Пример 77

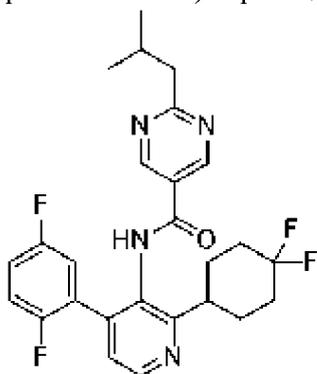
Синтез 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-*N*-((1*r*,4*r*)-4-метоксициклогексил)никотинамида



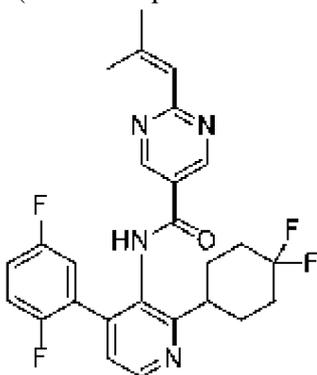
К раствору 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-карбоновой кислоты (0,0500 г, 0,142 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,0549 г, 0,425 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N, N, N', N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (0,0646 г, 0,170 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 35-65% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0388 г, выход 58%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,64 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,17-7,06 (м, 4H), 5,36 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 3,79 (дтд, *J*=14,8, 7,2, 3,6 Гц, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,12-2,95 (м, 2H), 2,28-2,19 (м, 2H), 2,18-2,08 (м, 2H), 2,00-1,92 (м, 4H), 1,86-1,70 (м, 4H), 1,35-1,25 (м, 2H), 1,01-0,89 (м, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 465,2(M+1).

#### Пример 78

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид

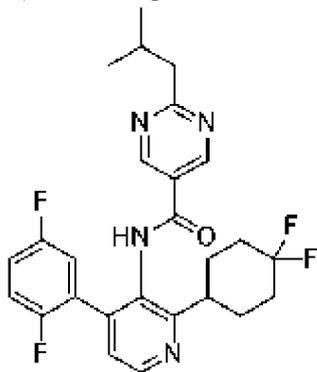


Стадия 1. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид



К раствору 2-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (0,100 г, 0,215 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)-1,3,2-диоксаборолана (0,0588 г, 0,323 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли карбонат калия (0,0892 г, 0,645 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,0315 г, 0,0430 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере азота. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток разводили этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), а затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 25% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0600 г, выход 54%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,32 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,62 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,38 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,34 (дд, *J*=9,2, 4,8 Гц, 1H), 7,30-7,20 (м, 2H), 6,43 (с, 1H), 3,26-3,16 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,13-2,06 (м, 2H), 2,01 (с, 3H), 1,94-1,76 (м, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 485,3 (M+1).

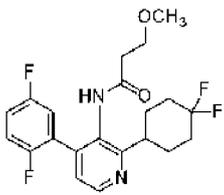
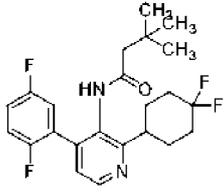
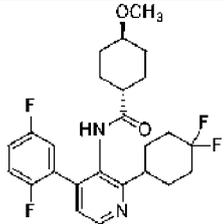
Стадия 2. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)пиримидин-5-карбоксамида

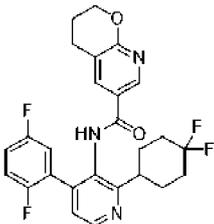
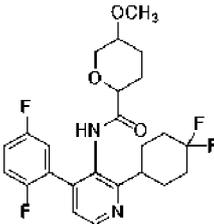
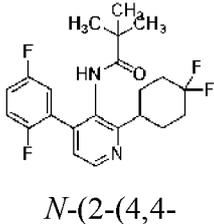


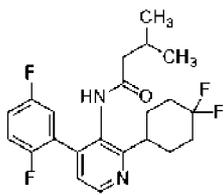
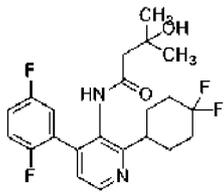
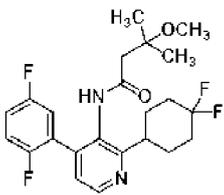
К раствору *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)пиримидин-5-карбоксамида (0,0600 г, 0,124 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли палладий на активном угле (0,00600 г, 10 вес.%) в атмосфере азота. Смесь дегазировали и продували водородом три раза. Смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм). Полученную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 48-78% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (0,0215 г, 0,0438 ммоль, выход 35%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,39 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,62 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,37 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,33 (дд, *J*=9,2, 4,4 Гц, 1H), 7,30-7,20 (м, 2H), 3,23-3,17 (м, 1H), 2,80 (д, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,22 (тт, *J*=13,6, 6,8 Гц, 1H), 2,08 (д, *J*=4,4 Гц, 2H), 2,03-1,81 (м, 6H), 0,91 (д, *J*=6,8 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 487,3 (M+1).

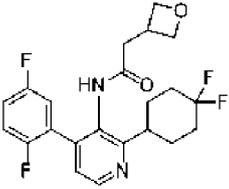
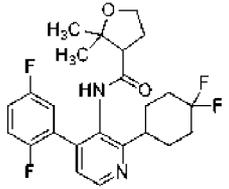
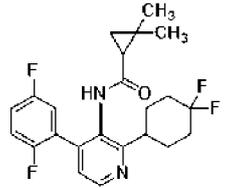
## Пример 79-125

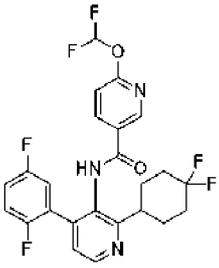
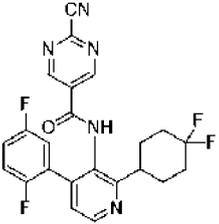
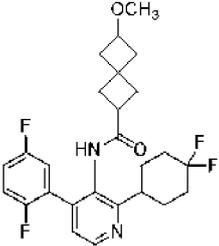
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе (например, пример 56, стадия б), с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

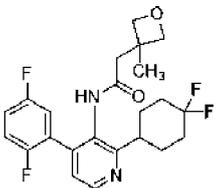
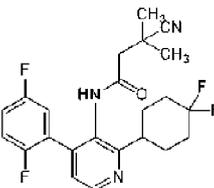
№ примера	Структура Название	Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H-ЯМР
79	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксипропанамид</p>	27%	411,2 (M+1)	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,60 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,20-7,08 (м, 3H), 7,04 (ддд, <i>J</i> =8,0, 5,6, 2,8 Гц, 1H), 3,52 (т, <i>J</i> =5,4 Гц, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,98 (т, <i>J</i> =11,2 Гц, 1H), 2,47 (т, <i>J</i> =5,6 Гц, 2H), 2,33-2,17 (м, 2H), 2,16-2,01 (м, 2H), 1,97-1,79 (м, 4H)
80	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3,3-диметилбутанамид</p>	37%	422,2 (M+1)	(400 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,63 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,17-7,11 (м, 2H), 7,10-7,05 (м, 1H), 6,80 (д, <i>J</i> =0,8 Гц, 1H), 3,06-2,98 (м, 1H), 2,31-2,23 (м, 2H), 2,19-2,08 (м, 4H), 1,95-1,73 (м, 4H), 0,95 (с, 9H)
81	 <p>(1r,4r)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-4-метоксициклогексан-</p>	9%	464,2 (M+1)	(400 МГц; MeOD) δ 8,55 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 7,30 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 2H), 7,07 (с, 1H), 4,60 (с, 1H), 3,36-3,32 (с, 3H), 3,17-3,05 (м, 2H), 2,28-2,15 (м, 2H), 2,15-1,96 (м, 4H), 1,91-1,82 (м, 3H), 1,75-1,27 (м, 3H),

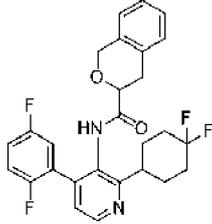
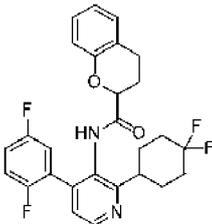
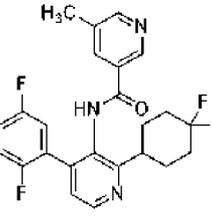
	1-карбоксамид			1,33-1,13 (м, 4H)
82	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3,4-дигидро-2H-пирано[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-карбоксамид</p>	11%	486,3 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,02 (с, 1H), 8,60 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,39 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=9,2, 4,4$ Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 2H), 4,34-4,30 (м, 2H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,79 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 2,10 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 1,95-1,89 (м, 4H), 1,84 (с, 4H)
83	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-метокситетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид</p>	46%	467,1 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,54 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,29 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,27-7,16 (м, 2H), 7,10 (ддд, $J=8,4, 5,6, 2,8$ Гц, 1H), 4,18-4,09 (м, 1H), 3,78 (дд, $J=11,2, 2,4$ Гц, 1H), 3,36 (с, 3H), 3,28-3,02 (м, 3H), 2,23-2,09 (м, 3H), 2,07-1,78 (м, 7H), 1,42-1,26 (м, 1H), 1,23-1,09 (м, 1H)
84	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-</p>	50%	409,2 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8,60 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,16-7,07 (м, 3H), 7,07-6,99 (м, 2H), 2,90 (т, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,32-2,18 (м, 2H), 2,15-2,01 (м, 2H), 1,97-1,87 (м, 2H), 1,86-1,65 (м,

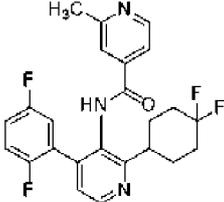
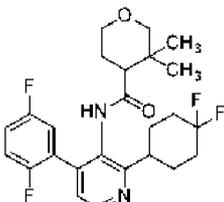
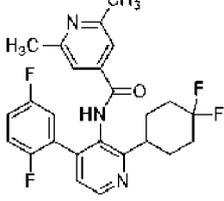
	ил)пиваламид			2H), 1,11 (с, 9H)
85	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метилбутанамид</p>	12%	409,2 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,61 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,17-7,07 (м, 3H), 7,07-7,01 (м, 1H), 6,80 (с, 1H), 2,98 (т, <i>J</i> =11,6 Гц, 1H), 2,30-2,19 (м, 2H), 2,17-2,03 (м, 4H), 2,00 (тд, <i>J</i> =6,8, 13,2 Гц, 1H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,84-1,69 (м, 2H), 0,82 (д, <i>J</i> =6,4 Гц, 6H)
86	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-гидрокси-3-метилбутанамид</p>	19%	425,4 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,54 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,28 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,24-7,16 (м, 2H), 7,12-7,05 (м, 1H), 3,20 (т, <i>J</i> =11,6 Гц, 1H), 2,33 (с, 2H), 2,21-2,11 (м, 2H), 2,09-1,98 (м, 2H), 1,97-1,87 (м, 2H), 1,87-1,77 (м, 2H), 1,15 (с, 6H)
87	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метокси-3-метилбутанамид</p>	12%	438,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,42 (с, 1H), 8,53 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,39-7,29 (м, 2H), 7,27 (дд, <i>J</i> =4,2, 0,7 Гц, 1H), 7,17 (ддд, <i>J</i> =8,8, 5,7, 3,2 Гц, 1H), 3,15-3,11 (с, 1H), 3,10 (с, 3H), 2,32 (с, 2H), 2,19-2,10 (м, 2H), 1,90-1,77 (м, 6H), 1,06 (с, 6H)

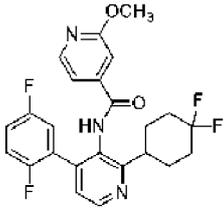
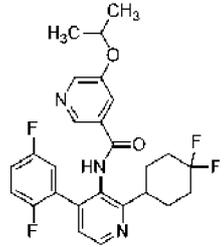
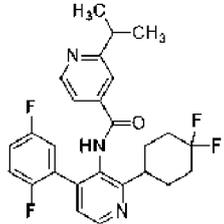
88	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(оксетан-3-ил)ацетамид</p>	7%	422,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,64 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,21-7,14 (м, 3H), 7,03 (ддд, <i>J</i> =8,2, 5,6, 2,7 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 4,77 (дд, <i>J</i> =7,3, 6,6 Гц, 2H), 4,24 (т, <i>J</i> =6,1 Гц, 2H), 3,29-3,22 (м, 1H), 2,96-2,89 (м, 1H), 2,66 (д, <i>J</i> =7,9 Гц, 2H), 2,32-2,22 (м, 2H), 2,18-2,06 (м, 2H), 1,92-1,72 (м, 4H)
89	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2,2-диметилтетрагидрофуран-3-карбоксамид</p>	6%	450,1 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,64 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,19-7,13 (м, 3H), 7,06 (ддд, <i>J</i> =8,1, 5,6, 2,7 Гц, 1H), 7,00 (ушир. синглет, 1H), 3,96 (тд, <i>J</i> =8,5, 5,1 Гц, 1H), 3,87 (q, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 3,00-2,94 (м, 1H), 2,59 (т, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 2,32-2,24 (м, 2H), 2,20-2,08 (м, 4H), 1,95-1,90 (м, 2H), 1,89-1,71 (м, 2H), 1,28 (с, 3H), 0,98 (с, 3H).
90	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2,2-диметилпропан-1-ил)ацетамид</p>	12%	420,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 9,41 (с, 1H), 8,52 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,26-7,23 (м, 1H), 7,15-7,11 (м, 1H), 3,17-3,12 (м, 2H), 2,20-2,13 (м, 2H),

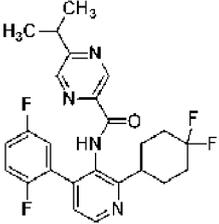
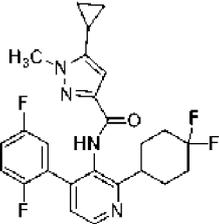
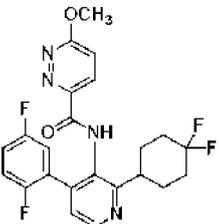
	дифторфенил)пиридин-3-ил)-2,2-диметилциклопропан-1-карбоксамид			1,96-1,78 (м, 6H), 1,56 (дд, $J=7,0$ , 6,1 Гц, 1H), 1,09 (с, 3H), 0,88 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 0,82 (т, $J=4,5$ Гц, 1H), 0,69-0,66 (м, 1H).
91	 <p>5-хлор-4'-(4-метилпиперазин-1-ил)-[1,1'-бифенил]-2-ол</p>	56%	496,2 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,69 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,52 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,10 (дд, $J=8,8$ , 2,4 Гц, 1H), 7,70-7,31 (м, 2H), 7,22 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,17-7,04 (м, 3H), 6,99 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,06-2,94 (м, 1H), 2,30-2,20 (м, 2H), 2,19-2,09 (м, 2H), 1,95 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 1,87-1,69 (м, 2H)
92	 <p>2-циано-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	62%	455,9 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$ ) $\delta$ 10,74 (ушир. с, 1H), 9,20 (с, 2H), 8,64 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,36-7,21 (м, 3H), 3,23-3,16 (м, 1H), 2,12-1,79 (м, 8H)
93		18%	477,2 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$ ) $\delta$ 9,35 (с, 1H), 8,51 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,38-7,28 (м, 2H), 7,26 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,11

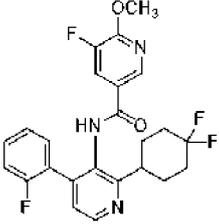
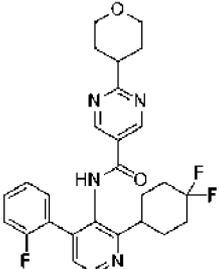
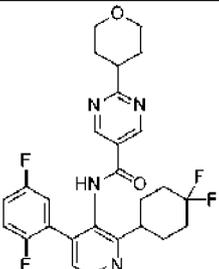
	<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-метоксиспиро[3.3]гептан-2-карбоксамид</p>			(ддд, $J=8,8$ , 5,6, 3,2 Гц, 1H), 3,64 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,06 (с, 3H), 3,04-2,93 (м, 2H), 2,29 (тд, $J=10,8$ , 5,6 Гц, 1H), 2,20-2,06 (м, 2H), 2,05-1,98 (м, 2H), 1,96-1,71 (м, 10H), 1,61 (дд, $J=11,2$ , 7,2 Гц, 1H)
94	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(3-метилоксетан-3-ил)ацетамид</p>	4%	437,1 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,63-8,62 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,20-7,12 (м, 3H), 7,06-7,02 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 4,48-4,47 (д, $J=4,0$ Гц, 2H), 4,36-4,35 (д, $J=4,0$ Гц, 2H), 2,99-2,93 (м, 1H), 2,57 (с, 2H), 2,30-2,23 (м, 2H), 2,17-2,05 (м, 2H), 1,92-1,88 (м, 2H), 1,85-1,72 (м, 2H), 1,19 (с, 3H)
95	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(оксетан-3-ил)ацетамид</p>	12%	434,3 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$ ) $\delta$ 8,69 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 7,41 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,03-6,93 (м, 1H), 2,78 (д, $J=18,0$ Гц, 1H), 2,73-2,65 (м, 1H), 2,27 (д, $J=18,0$ Гц, 1H), 2,08 (с, 2H), 1,99-1,85 (м, 3H), 1,81 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,71 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 1,31 (с, 3H), 0,89 (с, 3H)

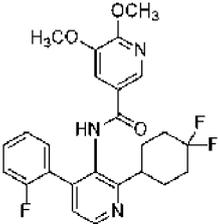
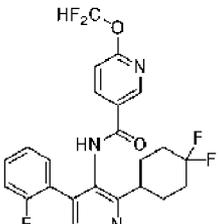
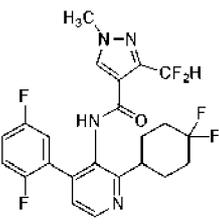
96	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)изохроман-3-карбоксамид</p>	58%	485,1 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,63 (с, 1H), 8,56 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,43-7,27 (м, 3H), 7,25-7,16 (м, 3H), 7,15-7,11 (м, 1H), 7,10-7,03 (м, 1H), 4,84 (q, <i>J</i> =15,2 Гц, 2H), 4,23 (дд, <i>J</i> =10,4, 4,0 Гц, 1H), 3,10-2,98 (м, 1H), 2,84 (дд, <i>J</i> =16,4, 4,0 Гц, 1H), 2,19-2,04 (м, 2H), 1,95-1,71 (м, 6H)
97	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)изохроман-3-карбоксамид</p>	20%	485,1 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,77 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,49-7,35 (м, 1H), 7,21-7,15 (м, 1H), 7,13-7,04 (м, 3H), 7,04-6,94 (м, 2H), 6,94-6,88 (м, 1H), 4,66-4,52 (м, 1H), 3,08-2,93 (м, 1H), 2,87-2,69 (м, 1H), 2,68-2,50 (м, 1H), 2,40-2,15 (м, 5H), 2,04-1,86 (м, 3H), 1,85-1,56 (м, 2H)
98	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-метилникотинамид</p>	25%	444,1 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,22 (с, 1H), 8,68 (д, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 8,61 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,56 (д, <i>J</i> =1,2 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,39-7,29 (м, 2H), 7,28-7,18 (м, 2H), 3,22-3,09 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,18-2,02 (м, 2H), 2,00-1,77

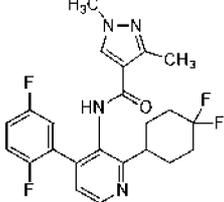
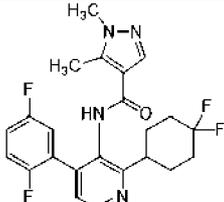
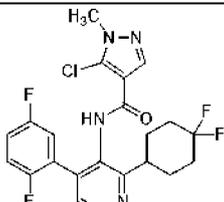
99	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метилизоникотинамид</p>	31%	444,2 (M+1)	(м, 6H) <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,3 (с, 1H), 8,61 (дд, <i>J</i> =31,2, 5,2 Гц, 2H), 7,47 (с, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,39-7,30 (м, 2H), 7,30-7,19 (м, 2H), 3,23-3,10 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,18-2,05 (м, 2H), 2,03-1,75 (м, 6H)
100	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3,3-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-карбоксамид</p>	3%	465,3 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,68-8,60 (м, 1H), 7,21-7,03 (м, 4H), 6,88-6,74 (м, 1H), 4,05-3,94 (м, 1H), 3,49 (д, <i>J</i> =11,2 Гц, 1H), 3,43-3,33 (м, 1H), 3,09 (д, <i>J</i> =10,8 Гц, 1H), 3,05-2,93 (м, 1H), 2,35-2,22 (м, 2H), 2,21-2,04 (м, 3H), 1,97-1,73 (м, 4H), 1,38-1,26 (м, 2H), 0,99 (с, 3H), 0,91-0,72 (м, 3H)
101	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-пиридин-3-ил)-2,6-диметилизоникотинамид</p>	46%	458,1 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,69 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,22 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,16 (с, 2H), 7,15-7,04 (м, 3H), 2,99 (т, <i>J</i> =11,2 Гц, 1H), 2,59 (с, 6H), 2,33-2,07 (м, 4H), 1,96 (д, <i>J</i> =13,6 Гц, 2H), 1,89-1,69 (м, 2H)

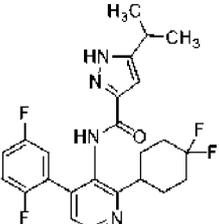
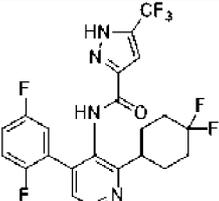
102	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-пиридин-3-ил)-2-метоксиизоникотинамид</p>	41%	459,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,70 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,30 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 7,52 (синглет, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,17-7,07 (м, 4H), 6,96 (с, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,02-2,96 (м, 1H), 2,29-2,20 (м, 2H), 2,20-2,10 (м, 2H), 1,98-1,92 (м, 2H), 1,88-1,72 (м, 2H)
103	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-изопропоксиникотинамид</p>	16%	488,2 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,20 (с, 1H), 8,62 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,43 (д, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 8,40 (д, <i>J</i> =2,8 Гц, 1H), 7,50 (д, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7,37 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,33 (дт, <i>J</i> =9,2, 4,4 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 4,72 (дт, <i>J</i> =12,0, 6,0 Гц, 1H), 3,25-3,11 (м, 1H), 2,17-2,05 (м, 2H), 2,00-1,79 (м, 6H), 1,29 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 6H)
104	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксиникотинамид</p>	42%	472,2 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,29 (с, 1H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 2H), 7,46-7,36 (м, 3H), 7,33 (дт, <i>J</i> =9,2, 4,4 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 3,22-3,12 (м, 1H), 3,07 (дт, <i>J</i> =13,6, 6,8 Гц, 1H), 2,19-2,14 (с, 2H), 2,01-1,76 (м, 6H), 1,24

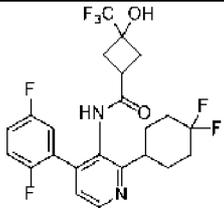
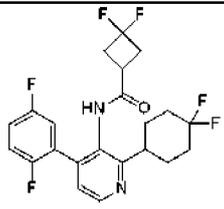
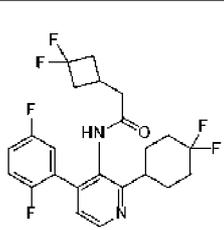
	изопропилизоникотинамид			(д, $J=6,8$ Гц, 6H)
105	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-изопропилпиперазин-2-карбоксамид</p>	53%	473,1 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,51 (с, 1H), 9,00 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,69 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,60 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=5,2, 0,8$ Гц, 1H), 7,33-7,26 (м, 2H), 7,25-7,18 (м, 1H), 3,23 (дт, $J=13,6, 6,8$ Гц, 1H), 3,16-3,07 (м, 1H), 2,11-2,02 (м, 2H), 1,94-1,76 (м, 6H), 1,29 (д, $J=6,8$ Гц, 6H)
106	 <p>5-циклопропил-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиперазин-3-карбоксамид</p>	10%	473,0 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 9,71 (с, 1H), 8,55 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 2H), 6,24 (с, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,12-3,04 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 2H), 1,93-1,80 (м, 6H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,00-0,89 (м, 2H), 0,65 (д, $J=5,2$ Гц, 2H)
107	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-метоксипиперазин-3-карбоксамид</p>	46%	460,2 (M+1)	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц; ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,74 (с, 1H), 8,61 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=9,1$ Гц, 1H), 7,39-7,36 (м, 1H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,25-7,20 (м, 1H), 4,13 (с, 3H), 3,20-3,13 (м, 1H), 2,13-2,04 (м, 2H), 1,93-1,75 (м, 6H)

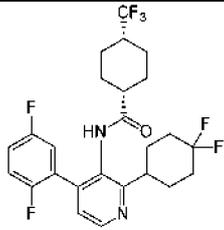
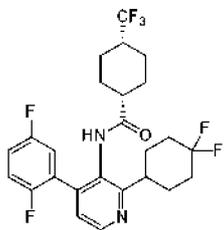
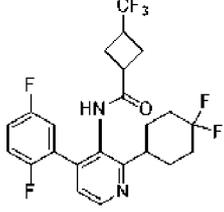
	карбоксамид			
108	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид</p>	57%	460,1 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8,60 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 8,33 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 7,74 (дд, <i>J</i> =10,6, 2,0 Гц, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,36 (дт, <i>J</i> =7,6, 2,0 Гц, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,23-3,11 (м, 1H), 2,22-2,11 (м, 2H), 2,10-2,00 (м, 2H), 1,97-1,76 (м, 4H)
109	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	7%	497,3 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD-d <sub>4</sub> ) δ 8,96 (с, 2H), 8,62 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 7,49-7,35 (м, 3H), 7,28-7,17 (м, 2H), 4,10-4,00 (м, 2H), 3,70-3,55 (м, 2H), 3,26-3,12 (м, 2H), 2,24-2,03 (м, 4H), 2,02-1,84 (м, 8H)
110	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	53%	515,2 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,97 (с, 2H), 8,70 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,22 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,19-7,12 (м, 1H), 7,09 (тд, <i>J</i> =7,2, 4,4 Гц, 2H), 4,11 (дт, <i>J</i> =11,2, 2,8 Гц, 2H), 3,58 (тд, <i>J</i> =11,2, 3,2 Гц, 2H),

	ил)-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиримидин-5-карбоксамид			3,21 (тт, $J=10,4$ , 4,8 Гц, 1Н), 2,99 (т, $J=11,6$ Гц, 1Н), 2,29-2,21 (м, 2Н), 2,19-2,09 (м, 2Н), 2,03-1,93 (м, 6Н), 1,88-1,73 (м, 2Н)
111	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-5,6-диметоксиникотинамид</p>	31%	472,1 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,03 (с, 1Н), 8,58 (д, $J=4,8$ Гц, 1Н), 8,12 (д, $J=2,0$ Гц, 1Н), 7,43 (д, $J=1,6$ Гц, 1Н), 7,41-7,31 (м, 3Н), 7,30-7,24 (м, 1Н), 7,23-7,17 (м, 1Н), 3,90 (с, 3Н), 3,79 (с, 3Н), 3,19-3,09 (м, 1Н), 2,17-2,05 (м, 2Н), 1,98-1,75 (м, 6Н)
112	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-6-(дифторметокси)никотинамид</p>	29%	478,1 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,20 (с, 1Н), 8,61 (д, $J=4,8$ Гц, 1Н), 8,56 (д, $J=2,0$ Гц, 1Н), 8,16 (дд, $J=8,4$ , 2,4 Гц, 1Н), 7,76 (т, $J=72,4$ Гц, 1Н), 7,45-7,32 (м, 3Н), 7,30-7,24 (м, 1Н), 7,24-7,15 (м, 2Н), 3,21-3,10 (м, 1Н), 2,10 (с, 2Н), 2,01-1,76 (м, 6Н)
113	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-</p>	9,0%	483,0 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 9,85-9,79 (м, 1Н), 8,59 (д, $J=4,4$ Гц, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 7,34 (с, 1Н), 7,33-6,86 (м, 4Н), 3,93 (с, 3Н), 3,19-3,06 (м, 1Н), 2,12-

	(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(дифторметил)-1-метил-1H-пиразол-4-карбоксамид			2,09 (м, 2H), 1,96-1,88 (м, 2H), 1,87-1,77 (м, 4H)
114	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1,3-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>	12%	447,0 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,40 (с, 1H), 8,57 (д, <i>J</i> =4,6 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,22-7,17 (м, 1H), 3,78 (с, 3H), 3,17-3,14 (м, 1H), 2,14 (с, 3H), 2,14-2,07 (м, 2H) 1,92-1,81 (м, 6H)
115	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1,5-диметил-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>	22%	447,0 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,47 (с, 1H), 8,56 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,35-7,28 (м, 2H), 7,22 (дтд, <i>J</i> =11,2, 8,4, 3,6 Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,18-3,07 (м, 1H), 2,32 (с, 3H), 2,17-2,05 (м, 2H), 1,95-1,73 (м, 6H)
116	 <p>5-хлор-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-4-</p>	9%	467,2 (M+1), 469,2 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,69 (с, 1H), 8,59 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,27 (дд, <i>J</i> =3,2, 8,0 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,22-3,03 (м, 1H), 2,15-2,06 (м, 2H), 1,96-1,78 (м,

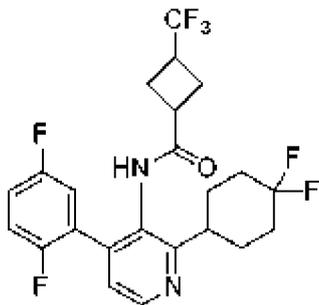
	карбоксамид			6H)
117	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-4-метилизоксазол-5-карбоксамид</p>	46%	434,0 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,51 (с, 1H), 8,65-8,60 (м, 2H), 7,36 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 7,33 (дд, <i>J</i> =9,2, 4,8 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 3,19-3,09 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,95-1,81 (м, 6H)
118	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-изопропил-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>	11%	461,2 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,65 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,20 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,13-7,00 (м, 3H), 6,59 (с, 1H), 3,15-2,96 (м, 2H), 2,29-2,18 (м, 2H), 2,17-2,08 (м, 2H), 2,03-1,95 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,33 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 6H)
119	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-карбоксамид</p>	9%	487,1 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,71 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,97-7,77 (м, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,14-7,05 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 3,06-2,96 (м, 1H), 2,32-2,10 (м, 4H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,90-1,73 (м, 2H)

120	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-гидрокси-3-(трифлорметил)циклобутан-1-карбоксамид</p>	17%	491,1 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,54 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,29 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,27-7,13 (м, 2H), 7,07 (ддд, <i>J</i> =2,8, 5,6, 8,4 Гц, 1H), 3,14 - 3,00 (м, 1H), 2,90 (квин, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 2,51 (т, <i>J</i> =10,0 Гц, 2H), 2,29-2,10 (м, 3H), 2,09-1,94 (м, 3H), 1,94-1,70 (м, 4H)
121	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3,3-дифторциклобутан-1-карбоксамид</p>	53%	443,0 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,64 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,22-7,10 (м, 3H), 7,08-6,99 (м, 1H), 6,84 (с, 1H), 2,98-2,88 (м, 1H), 2,87-2,79 (м, 1H), 2,73-2,50 (м, 4H), 2,34-2,19 (м, 2H), 2,18-2,04 (м, 2H), 1,93-1,73 (м, 4H)
122	 <p>2-(3,3-дифторциклобутил)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)ацетамид</p>	24%	457,1 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,63 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,21-7,11 (м, 3H), 7,09-6,96 (м, 1H), 6,81 (с, 1H), 3,01-2,86 (м, 1H), 2,70-2,54 (м, 2H), 2,54-2,34 (м, 3H), 2,33-2,20 (м, 2H), 2,18-1,96 (м, 4H), 1,89 (д, <i>J</i> =15,2 Гц, 2H), 1,85-1,70 (м, 2H)

123	 <p>(1<i>r</i>,4<i>r</i>)-<i>N</i>-(2-(4,4- дифторциклогексил)-4- (2,5- дифторфенил)пиридин-3- ил)-4- (трифторметил)циклогекса н-1-карбоксамид</p>	16%	503,1 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,61 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,18-7,07 (м, 3H), 7,06-6,98 (м, 1H), 6,85-6,75 (м, 1H), 2,98- 2,85 (м, 1H), 2,32-2,19 (м, 2H), 2,18-1,95 (м, 6H), 1,94-1,86 (м, 2H), 1,84-1,68 (м, 4H), 1,43- 1,27 (м, 4H)
124	 <p>(1<i>r</i>,3<i>r</i>)-<i>N</i>-(2-(4,4- дифторциклогексил)-4- (2,5- дифторфенил)пиридин-3- ил)-3- (трифторметил)циклобута н-1-карбоксамид</p>	27%	503,1 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,64 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,20-7,11 (м, 3H), 7,07-7,05 (м, 1H), 7,00-6,91 (м, 1H), 3,04- 2,82 (м, 1H), 2,54-2,40 (м, 1H), 2,33-2,21 (м, 2H), 2,19-2,10 (м, 2H), 2,08-2,02 (м, 1H), 1,99- 1,89 (м, 4H), 1,88-1,75 (м, 2H), 1,74-1,65 (м, 3H), 1,56-1,43 (м, 3H)
125	 <p><i>N</i>-(2-(4,4- дифторциклогексил)-4- (2,5- дифторфенил)пиридин-3- ил)-3- (трифторметил)циклобута н-1-карбоксамид</p>	32%	475,1 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59-8,51 (м, 1H), 7,33-7,26 (м, 1H), 7,22 (кд, <i>J</i> =4,8, 7,6 Гц, 2H), 7,13-7,01 (м, 1H), 3,23-2,88 (м, 3H), 2,34- 2,11 (м, 5H), 2,09-1,95 (м, 3H), 1,92-1,73 (м, 4H)

## Пример 126 и пример 127

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамида P1 и P2

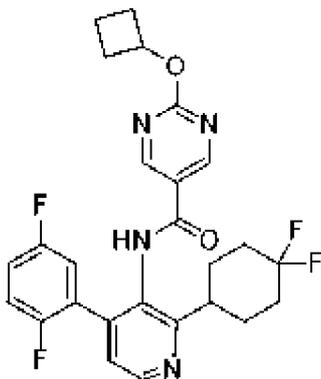


*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбоксамид (0,0500 г, 0,0980 ммоль) очищали с помощью хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 20% изопропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии, с получением пика 1 (время удерживания=4,05 мин) в виде бесцветного твердого вещества (0,0128 г, выход 25%, э. и. 96%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,55 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,29 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,27-7,14 (м, 2H), 7,14-7,00 (м, 1H), 3,27-3,16 (м, 1H), 3,14-2,99 (м, 1H), 2,96-2,77 (м, 1H), 2,53-2,09 (м, 5H), 2,09-1,93 (м, 3H), 1,92-1,69 (м, 4H); МС (ИЭР+) *m/z* 475,1 (M+1).

Пик 2 (время удерживания=4,96 мин) выделяли в виде бесцветного твердого вещества (0,0286 г, выход 55%, э. и. 96%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,54 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,28 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,25-7,15 (м, 2H), 7,12-7,01 (м, 1H), 3,20-2,90 (м, 3H), 2,31-2,09 (м, 5H), 2,09-1,96 (м, 3H), 1,93-1,77 (м, 4H); МС (ИЭР+) *m/z* 475,1(M+1).

## Пример 128

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-метилпроп-1-ен-1-ил)пиримидин-5-карбоксамида

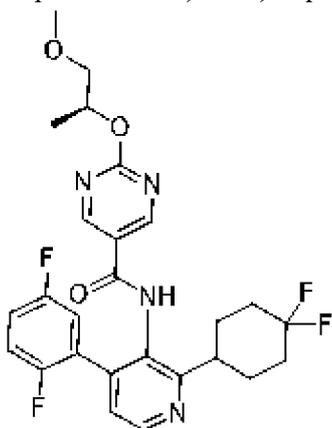


К раствору 2-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (0,0500 г, 0,108 ммоль) в циклобутаноле (1 мл) добавляли карбонат цезия (0,105 г, 0,323 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и добавляли воду (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 40-70% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0267 г, выход 48%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,82 (с, 2H), 8,69 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,21 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,18-7,01 (м, 3H), 5,25 (к,  $J=7,2$  Гц, 1H), 2,99 (т,  $J=11,6$  Гц, 1H), 2,56-2,41 (м, 2H), 2,29-2,08 (м, 6H), 2,00-1,82 (м, 4H), 1,75-1,68 (м, 2H); МС (ИЭР+)  $m/z$  501,3 (M+1).

#### Пример 129

Синтез (*S*)-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((1-метоксипропан-2-ил)окси)пиримидин-5-карбоксамид

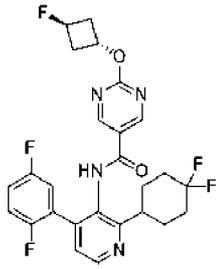
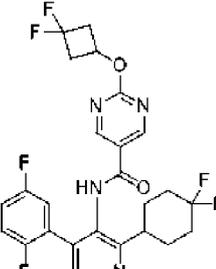
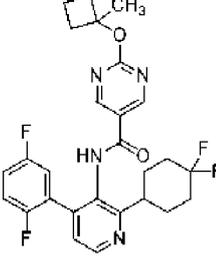


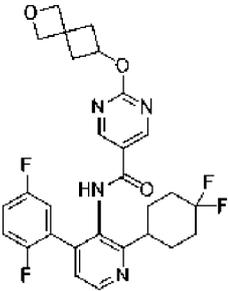
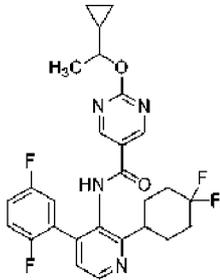
К раствору 2-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (0,0500 г, 0,108 ммоль) в диметилформамиде (0,5 мл) и тетрагидрофуране (0,5 мл) добавляли карбонат цезия (0,105 г, 0,323 ммоль), 1,4-диазабицикло[2.2.2]октан (0,00241 г, 0,0215 ммоль) и (*S*)-1-метоксипропан-2-ол (0,0485 г, 0,538 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 35-65% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0151 г, выход 27%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,83 (с, 2H), 8,69 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,21 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,17-7,05 (м, 3H), 5,54-5,43 (м, 1H), 3,69-3,63 (м, 1H), 3,59-3,52 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 3,07-2,93 (м, 1H), 2,28-2,20 (м, 2H), 2,19-2,08 (м, 2H), 1,95 (д,  $J=13,2$  Гц, 2H), 1,87-1,71 (м, 2H), 1,40 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  519,3 (M+1).

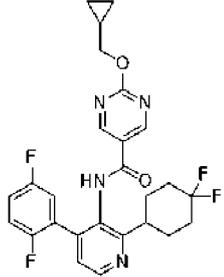
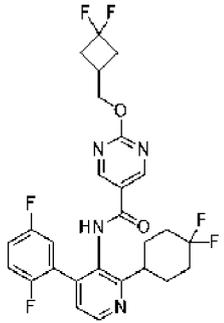
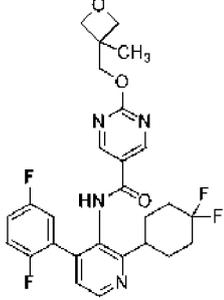
#### Пример 130-154

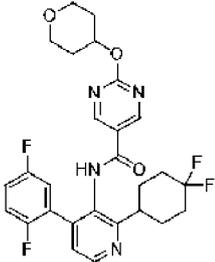
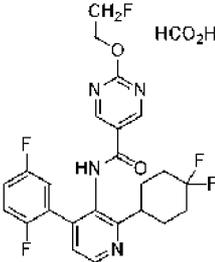
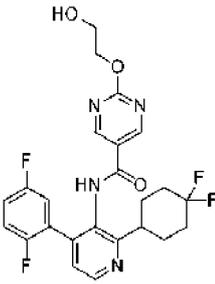
Аналогично тому, как описано в примере 129, используя соответствующим образом замещенные исходные материалы и промежуточные продукты, были получены следующие соединения:

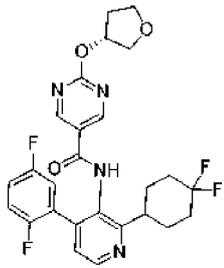
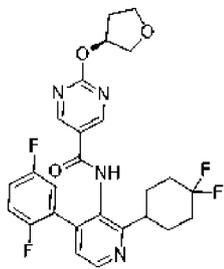
№ примера	Структура	Выход	МС (ИЭР+) $m/z$	$^1\text{H}$ -ЯМР

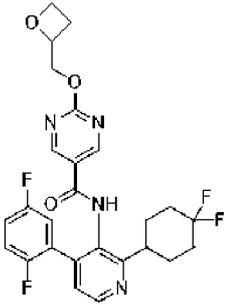
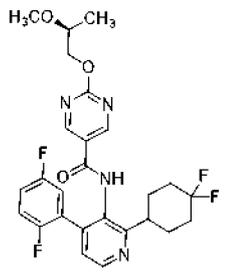
130	 <p>транс-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((1r,3r)-3-фторциклобутокси)пиримидин-5-карбоксамид</p>	46%	519,2 (M+1)	(400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8,86 (с, 2H), 8,61 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 8,52 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 7,36 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 7,25-7,08 (м, 3H), 5,50 (дк, <i>J</i> =4,4, 7,2 Гц, 1H), 5,41-5,17 (м, 1H), 3,23-3,10 (м, 1H), 2,84-2,67 (м, 2H), 2,65-2,47 (м, 2H), 2,23-1,97 (м, 4H), 1,96-1,72 (м, 4H)
131	 <p>2-(3,3-дифторциклобутокси)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	56%	536,2 (M+1)	(400 МГц; MeOD) δ 8,90 (с, 2H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,38 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,24-7,14 (м, 3H), 5,26-5,23 (м, 1H), 3,22-3,14 (м, 3H), 2,88-2,75 (м, 2H), 2,20-2,02 (м, 4H), 1,94-1,80 (м, 4H)
132	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(1-метилциклобутокси)пиримидин-5-карбоксамид</p>	5%	515,2 (M+1)	(400 МГц; MeOD) δ 8,83 (с, 2H), 8,67 (дд, <i>J</i> =2,4, 5,2 Гц, 1H), 7,59-7,49 (м, 1H), 7,30-7,11 (м, 3H), 3,22-3,21 (м, 1H), 2,53-2,38 (м, 2H), 2,31 (тдд, <i>J</i> =10,0, 7,6, 2,4 Гц, 2H), 2,23-2,11 (м, 2H), 2,09-2,00 (м, 2H), 1,97-1,95 (м,

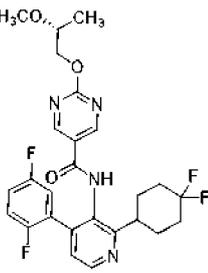
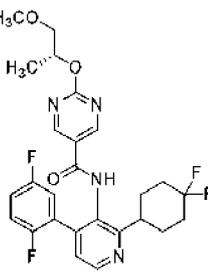
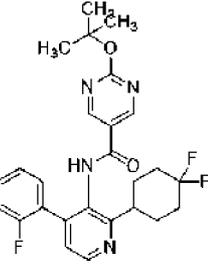
				3H), 1,90-1,81 (м, 2H), 1,80-1,72 (м, 1H), 1,70 (с, 3H)
133	 <p>2-((2-оксаспиро[3.3]гептан-6-ил)окси)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	22%	543,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,24 (с, 1H), 8,85 (с, 2H), 8,62 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,31-7,21 (м, 2H), 5,04 (квин, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,25-3,11 (м, 1H), 2,85-2,72 (м, 2H), 2,33-2,27 (м, 2H), 2,17-2,05 (м, 2H), 1,97-1,76 (м, 6H)
134	 <p>2-(1-циклопропилэтокси)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	18%	515,2 (M+1)	(400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,85 (с, 2H), 8,63 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,27-7,11 (м, 3H), 4,83-4,60 (м, 1H), 3,24-3,13 (м, 1H), 2,26-2,00 (м, 4H), 1,99-1,78 (м, 4H), 1,46 (д, $J=6,0$ Гц, 3H), 1,27-1,15 (м, 1H), 0,67-0,52 (м, 2H), 0,52-0,44 (м, 1H), 0,40-0,33 (м, 1H)

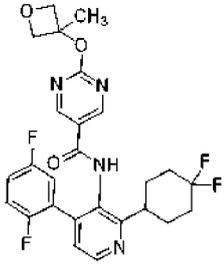
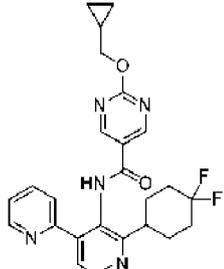
135	 <p>2-(циклопропилметокси)-<i>N</i>- (2-(4,4-дифторциклогексил)- 4-(2,5-дифторфенил)пиридин- 3-ил)пиримидин-5- карбоксамид</p>	51%	501,3 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,25 (с, 1H), 8,87 (с, 2H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,41-7,31 (м, 2H), 7,30-7,21 (м, 2H), 4,21 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 2H), 3,24-3,14 (м, 1H), 2,20-2,04 (м, 2H), 2,02-1,74 (м, 6H), 1,40-1,18 (м, 1H), 0,72-0,46 (м, 2H), 0,41-0,25 (м, 2H)
136	 <p>2-((3,3- дифторциклобутил)метокси)- <i>N</i>-(2-(4,4- дифторциклогексил)-4-(2,5- дифторфенил)пиридин-3- ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	39%	551,3 (M+1)	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8,83 (с, 2H), 8,69 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,16-7,02 (м, 3H), 4,49 (д, <i>J</i> =6,4 Гц, 2H), 3,05-2,90 (м, 1H), 2,87-2,61 (м, 3H), 2,57-2,37 (м, 2H), 2,32-2,06 (м, 4H), 1,94 (д, <i>J</i> =13,2 Гц, 2H), 1,87-1,68 (м, 2H)
137	 <p><i>N</i>-(2-(4,4- дифторциклогексил)-4-(2,5- дифторфенил)пиридин-3-ил)- 2-((3-метилоксетан-3-</p>	36%	530,2 (M+1)	(400 МГц; MeOD) $\delta$ 8,91 (с, 2H), 8,63 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 7,38 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 7,26- 7,13 (м, 3H), 4,67 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,48 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 2H), 3,22-3,15 (м, 1H), 2,20-2,03 (м, 4H), 1,95-1,83 (м,

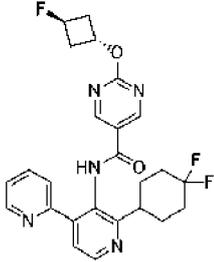
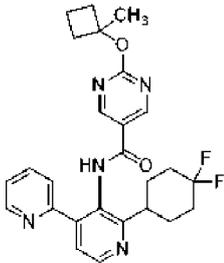
	ил)метокси)пиримидин-5-карбоксамид			4H), 1,46 (с, 3H)
138	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)пиримидин-5-карбоксамид</p>	43%	530,2 (M+1)	(400 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,85 (с, 2H), 8,71 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,48 (д, <i>J</i> =1,5 Гц, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,17-7,07 (м, 3H), 5,31 (дт, <i>J</i> =7,8, 4,7 Гц, 1H), 4,04 (дт, <i>J</i> =11,3, 5,2 Гц, 2H), 3,64 (ддд, <i>J</i> =11,7, 8,9, 2,9 Гц, 2H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,28-2,09 (м, 6H), 1,98-1,72 (м, 6H)
139	 <p>соль <i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-фторэтокси)пиримидин-5-карбоксамид и формиата</p>	33%	493,3 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,32 (д, <i>J</i> =6,4 Гц, 1H), 8,90 (с, 2H), 8,63 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 8,43 (д, <i>J</i> =3,6 Гц, 1H), 7,45-7,32 (м, 2H), 7,31-7,20 (м, 2H), 4,89-4,79 (м, 1H), 4,78-4,70 (м, 1H), 4,68-4,63 (м, 1H), 4,63-4,55 (м, 1H), 3,25-3,15 (м, 1H), 2,18-2,04 (м, 2H), 2,02-1,79 (м, 6H)
140		25%	491,1 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,22 (с, 1H), 8,87 (с, 2H), 8,62 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,42-7,30 (м, 2H), 7,29-7,16 (м, 2H), 4,94 (т, <i>J</i> =5,6 Гц,

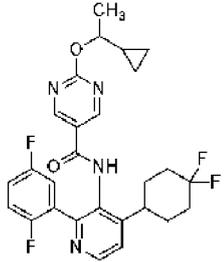
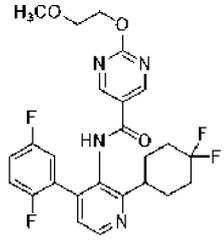
	<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-гидроксиэтокси)пиримидин-5-карбоксамид</p>			<p>1H), 4,49-4,30 (м, 2H), 3,73 (q, <math>J=5,2</math> Гц, 2H), 3,19 (с, 1H), 2,08 (с, 2H), 2,02-1,78 (м, 6H)</p>
141	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-5-карбоксамид</p>	47%	<p>516,2 (M+1)</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; MeOD) <math>\delta</math> 8,89 (с, 2H), 8,63 (д, <math>J=5,0</math> Гц, 1H), 7,37 (д, <math>J=5,0</math> Гц, 1H), 7,23-7,15 (м, 3H), 5,69-5,65 (м, 1H), 4,07-3,91 (м, 4H), 3,22-3,15 (м, 1H), 2,35 (дтд, <math>J=14,1, 8,2, 6,0</math> Гц, 1H), 2,23-2,03 (м, 5H), 1,94-1,80 (м, 4H)</p>
142	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиримидин-5-карбоксамид</p>	46%	<p>516,2 (M+1)</p>	<p><sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; MeOD) <math>\delta</math> 8,89 (с, 2H), 8,63 (д, <math>J=5,0</math> Гц, 1H), 7,37 (д, <math>J=4,9</math> Гц, 1H), 7,23-7,13 (м, 3H), 5,69-5,65 (м, 1H), 4,07-3,90 (м, 4H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,35 (дтд, <math>J=14,1, 8,2, 6,0</math> Гц, 1H), 2,23-2,03 (м, 5H), 1,94-1,80 (м, 4H)</p>

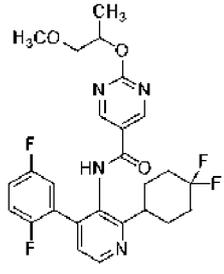
143	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(оксетан-2-илметокси)пиримидин-5-карбоксамид</p>	26%	516,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,25-10,24 (м, 1H), 8,89 (с, 2H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,30-7,23 (м, 2H), 5,07-5,01 (м, 1H), 4,57-4,46 (м, 4H), 3,23-3,17 (м, 1H), 2,74-2,67 (м, 1H), 2,59-2,48, 2,13-2,01 (м, 2H), 2,01-1,80 (м, 5H)
144	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-метоксипропокси)пиримидин-5-карбоксамид</p>	26%	518,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,84 (с, 2H), 8,71 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,51 (д, <i>J</i> =1,2 Гц, 1H), 7,23 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,16-7,06 (м, 3H), 4,48 (дд, <i>J</i> =11,2, 6,5 Гц, 1H), 4,39 (дд, <i>J</i> =11,2, 4,1 Гц, 1H), 3,81-3,77 (м, 1H), 3,45 (с, 3H), 3,05-2,98 (м, 1H), 2,30-2,19 (м, 2H), 2,18-2,12 (м, 1H), 1,98-1,94 (м, 2H), 1,89-1,73 (м, 3H), 1,30 (д, <i>J</i> =6,4 Гц, 3H)

145	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-метоксипропокси)пиримидин-5-карбоксамид</p>	25%	518,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; MeOD) $\delta$ 8,89 (с, 2H), 8,63 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,24-7,18 (м, 1H), 7,17-7,13 (м, 2H), 4,45 (кд, $J=10,9, 5,1$ Гц, 2H), 3,81-3,77 (м, 1H), 3,43 (с, 3H), 3,22-3,15 (м, 1H), 2,21-2,03 (м, 4H), 1,94-1,81 (м, 4H), 1,27 (д, $J=6,4$ Гц, 3H)
146	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((1-метоксипропан-2-ил)окси)пиримидин-5-карбоксамид</p>	14%	518,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,23 (с, 1H), 8,87 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 8,62 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,38-7,30 (м, 2H), 7,29-7,22 (м, 2H), 5,40-5,34 (м, 1H), 3,53 (кд, $J=12,1, 5,1$ Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 3,23-3,17 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 2H), 2,00-1,82 (м, 6H), 1,29 (д, $J=6,4$ Гц, 3H)
147	 <p>2-(трет-бутокси)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-</p>	5%	485,3 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,12 (с, 1H), 8,79 (с, 2H), 8,59 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,44-7,38 (м, 1H), 7,37 (дд, $J=5,6, 1,6$ Гц, 2H), 7,31-7,24 (м, 1H), 7,24-7,18 (м,

	фторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид			1H), 3,22-3,11 (м, 1H), 2,08 (д, $J=4,0$ Гц, 2H), 1,98-1,77 (м, 6H), 1,58 (с, 9H)
148	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((3-метилоксетан-3-ил)окси)пиримидин-5-карбоксамид</p>	7%	517,3 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,85 (с, 2H), 8,61 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,26-7,10 (м, 3H), 4,90 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 4,63 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,20-3,11 (м, 1H), 2,20-2,00 (м, 4H), 1,95-1,87 (м, 3H), 1,84 (с, 3H), 1,83-1,76 (м, 1H)
149	 <p>2-(циклопропилметокси)-<i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	39%	466,2 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 8,93 (с, 2H), 8,65-8,59 (м, 2H), 8,53 (ушир. с, 1H), 7,88 (дт, $J=7,6$ , 1,6 Гц, 1H), 7,64 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,43-7,36 (м, 1H), 4,31 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,23-3,12 (м, 1H), 2,22-2,00 (м, 4H), 1,99-1,75 (м, 4H), 1,39-1,28 (м, 1H), 0,68-0,59 (м, 2H), 0,44-0,36 (м, 2H)

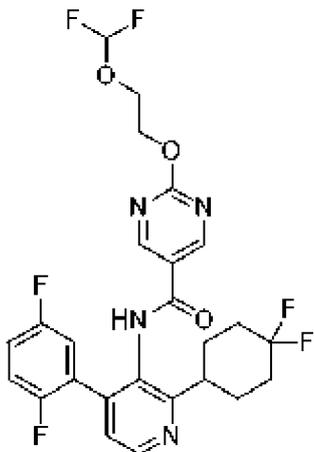
150	 <p style="text-align: center;"> <i>N</i>-(2'-(4,4- дифторциклогексил)-[2,4'- бипиридин]-3'-ил)-2-((1r,3r)- 3- фторциклобутокси)пиримиди н-5-карбоксамид         </p>	42%	483,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; MeOD) $\delta$ 8,96 (с, 2H), 8,65-8,63 (м, 2H), 7,89 (тд, $J=7,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,66 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,43-7,40 (м, 1H), 5,56-5,50 (м, 1H), 5,42-5,37 (м, 1H), 5,28-5,23 (м, 1H), 4,60 (с, 1H), 3,23-3,15 (м, 1H), 2,82-2,71 (м, 2H), 2,67-2,55 (м, 2H), 2,21-2,03 (м, 4H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,91-1,79 (м, 1H)
151	 <p style="text-align: center;"> <i>N</i>-(2'-(4,4- дифторциклогексил)-[2,4'- бипиридин]-3'-ил)-2-(1- метилциклобутокси)пиримид ин-5-карбоксамид         </p>	17%	480,1 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 11,28 (с, 1H), 9,03 (с, 2H), 8,67 (дд, $J=4,4, 16,8$ Гц, 2H), 7,93-7,84 (м, 1H), 7,74 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,42-7,31 (м, 2H), 2,98 (т, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,57-2,42 (м, 2H), 2,39-2,28 (м, 2H), 2,23 (дд, $J=6,4, 16,8$ Гц, 2H), 2,17-2,00 (м, 4H), 1,92-1,81 (м, 2H), 1,80-1,73 (м, 2H), 1,72 (с, 3H)

152	 <p>2-(1-циклопропилэтокс)-<i>N</i>- (4-(4,4-дифторциклогексил)- 2-(2,5-дифторфенил)пиридин- 3-ил)пиримидин-5- карбоксамид</p>	51%	515,1 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,18 (с, 1H), 8,82 (с, 2H), 8,59 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 7,54 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 7,34-7,16 (м, 3H), 4,77-4,61 (м, 1H), 3,05-2,97 (м, 1H), 2,17-2,04 (м, 2H), 2,03-1,80 (м, 4H), 1,78-1,63 (м, 2H), 1,36 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 3H), 1,18 (ддт, <i>J</i> =12,4, 8,8, 4,0 Гц, 1H), 0,59-0,46 (м, 2H), 0,42-0,29 (м, 2H)
153	 <p><i>N</i>-(2-(4,4- дифторциклогексил)-4-(2,5- дифторфенил)пиридин-3-ил)- 2-(2- метоксиэтокс)пиримидин-5- карбоксамид</p>	48%	505,2 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,83 (с, 2H), 8,70 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,17- 7,04 (м, 3H), 4,71- 4,49 (м, 2H), 3,86- 3,71 (м, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,10-2,92 (м, 1H), 2,29-2,19 (м, 2H), 2,19-2,09 (м, 2H), 1,95 (д, <i>J</i> =14,0 Гц, 2H), 1,88-1,74 (м, 2H)

154	 <p style="text-align: center;"><i>N</i>-(2-(4,4- дифторциклогексил)-4-(2,5- дифторфенил)пиридин-3-ил)- 2-((1-метоксипропан-2- ил)окси)пиримидин-5- карбоксамид</p>	35%	519,3 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; MeOD) δ 8,87 (с, 2H), 8,63 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 7,37 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,18 (дтд, <i>J</i> =17,0, 8,5, 4,4 Гц, 3H), 5,53-5,45 (м, 1H), 3,65 (дд, <i>J</i> =10,6, 6,6 Гц, 1H), 3,59 (дд, <i>J</i> =10,7, 3,8 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,20-2,02 (м, 4H), 1,94-1,80 (м, 4H), 1,38 (д, <i>J</i> =6,4 Гц, 3H)
-----	--	-----	----------------	---

## Пример 155

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-(диформетокси)этокси)пиримидин-5-карбоксамид

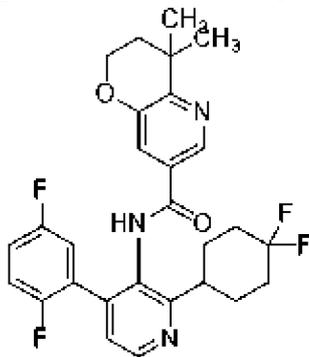


К раствору *N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]-2-(2-гидроксиэтокси)пиримидин-5-карбоксамид (0,0300 г, 0,061 ммоль), йодида меди (0,00600 г, 0,0320 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) при 70°C по каплям добавляли 2,2-дифтор-2-фторсульфонилуксусную кислоту (0,0330 г, 0,183 ммоль) в метилцианиде (1 мл) в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, затем по каплям снова добавляли 2,2-дифтор-2-фторсульфонилуксусную кислоту (0,0330 г, 0,183 ммоль) в течение 30 мин. Реакционную смесь разводили этилацетатом (30 мл) и промывали солевым раствором (2×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, а затем органический слой концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 40-70% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в

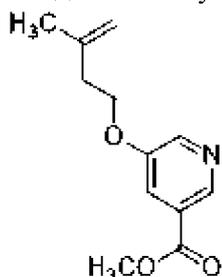
виде бесцветного твердого вещества (0,00800 г, выход 23%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,26 (с, 1H), 8,90 (с, 2H), 8,63 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,32 (с, 2H), 7,31-7,16 (м, 2H), 7,01-6,50 (т,  $J=75,6$  Гц, 1H), 4,60-4,55 (м, 2H), 4,33-4,09 (м, 2H), 3,23-3,13 (м, 1H), 2,10 (д,  $J=3,2$  Гц, 2H), 2,01-1,76 (м, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  541,3 (M+1).

#### Пример 156

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-(диформетокси)этокси)пиримидин-5-карбоксамид

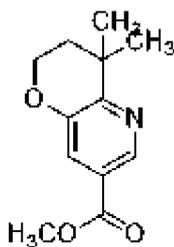


#### Стадия 1. Получение метил-5-((3-метилбут-3-ен-1-ил)окси)никотината



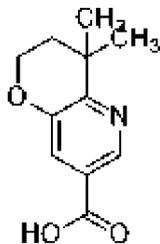
К смеси метил-5-гидроксиникотината (4,00 г, 26,1 ммоль) и 3-метилбут-3-ен-1-ола (2,47 г, 28,7 ммоль) в тетрагидрофуране (110 мл) добавляли трифенилфосфин (8,22 г, 31,3 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в атмосфере азота в течение 1 ч. Затем диэтил(*E*)-диазен-1,2-дикарбоксилат (5,46 г, 31,3 ммоль) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток выливали в воду (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 50 мл). Объединенный органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 33% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (4,00 г, выход 69%) в виде бесцветного масла;  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,81 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,46 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,76 (дд,  $J=2,0, 2,8$  Гц, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,16 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,53 (т,  $J=6,8$  Гц, 2H), 1,81 (с, 3H).

Стадия 2. Получение метил-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата



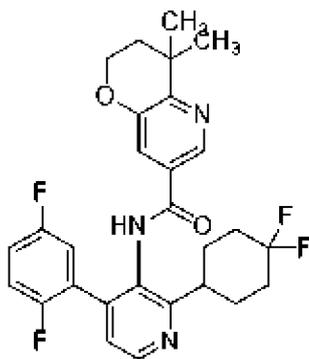
К смеси метил-5-((3-метилбут-3-ен-1-ил)окси)никотината (1,00 г, 4,52 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,03 г, 9,04 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли трис[(*Z*)-1-метил-3-оксобут-1-енокси]железо (0,79 г, 2,26 ммоль), фенилсилан (1,22 г, 11,3 ммоль) и 2-*трет*-бутилперокси-2-метилпропан (1,98 г, 13,6 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 9% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,500 г, 2,26 ммоль, выход 50%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,65 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 4,29-4,19 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,40 (с, 6H).

Стадия 3. Получение 4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-*b*]пиридин-7-карбоновой кислоты



К смеси метил-4,4-диметил-3,4-дигидро-2H-пирано[3,2-*b*]пиридин-7-карбоксилата (0,450 г, 2,03 ммоль) в метаноле (0,75 мл) и воде (0,75 мл) добавляли гидроксид натрия (4 М, 9 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь доводили до pH= 2 с помощью хлористоводородной кислоты (2 М). После фильтрации фильтр концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,180 г, 0,868 ммоль, выход 43%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,50-12,95 (м, 1H), 8,61 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 4,30-4,16 (м, 2H), 2,02-1,82 (м, 2H), 1,33 (с, 6H).

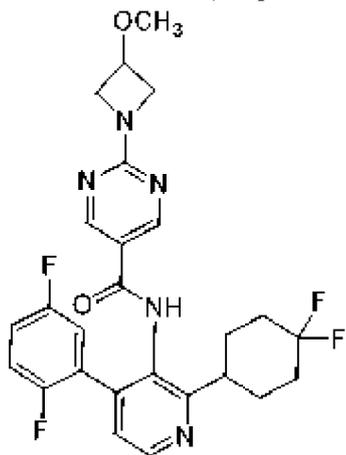
Стадия 4. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-(дифторметокси)этокси)пиримидин-5-карбоксамида



К смеси 4,4-диметил-3,4-дигидро-2*H*-пирано[3,2-*b*]пиридин-7-карбоновой кислоты (0,0500 г, 0,241 ммоль), 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина (0,0782 г, 0,241 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,0739 г, 0,289 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,0935 г, 0,723 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 15 мл). Объединенный органический экстракт сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 50-80% ацетонитрила в воде, что содержит 0,1% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0475 г, выход 35%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,16 (с, 1H), 8,60 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,41-8,37 (м, 1H), 7,39-7,31 (м, 3H), 7,30-7,18 (м, 2H), 4,26- 4,18 (м, 2H), 3,21-3,10 (м, 1H), 2,15-2,02 (м, 2H), 2,00-1,76 (м, 8H), 1,31 (с, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 514,4 (M+1).

#### Пример 157

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(3-метоксиазетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид

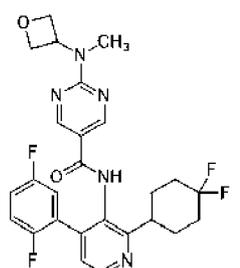
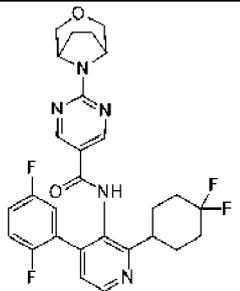


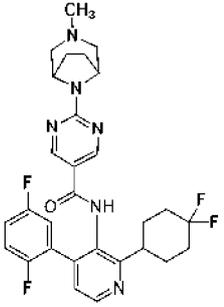
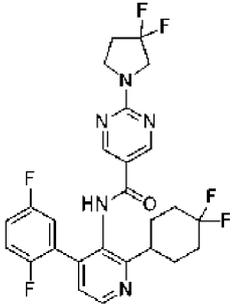
К раствору 2-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (0,0500 г, 0,108 ммоль) и 3-метоксиазетидина (0,0665 г, 0,538 ммоль, гидрохлорид) в диметилсульфоксиде (3 мл) добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,209 г, 1,61 ммоль). Смесь перемешивали при 120°C в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли этилацетат (10 мл)

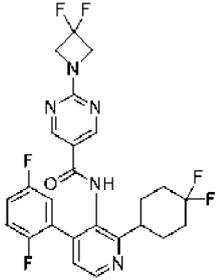
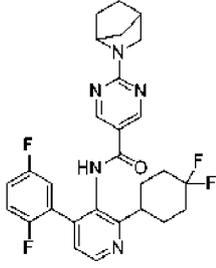
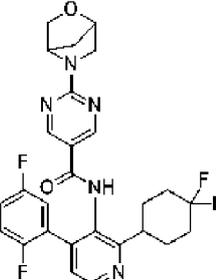
и воду (10 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), а затем сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 39-69% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0306 г, выход 55%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,91 (с, 1H), 8,64 (с, 2H), 8,59 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 2H), 7,28-7,16 (м, 2H), 4,41-4,20 (м, 3H), 3,95-3,87 (м, 2H), 3,26 (с, 3H), 3,22-3,07 (м, 1H), 2,08 (м, 2H), 2,00-1,74 (м, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 516,4 (M+1).

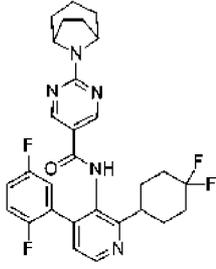
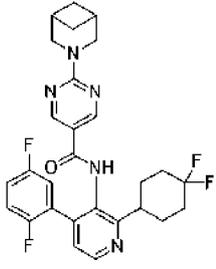
#### Пример 158-182

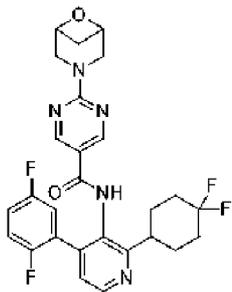
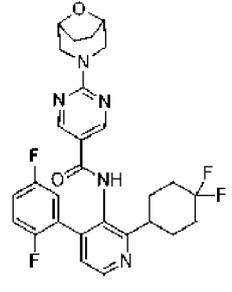
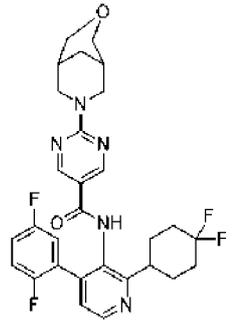
Аналогично тому, как описано в примере 157, используя соответствующим образом замещенные исходные материалы и промежуточные продукты, были получены следующие соединения:

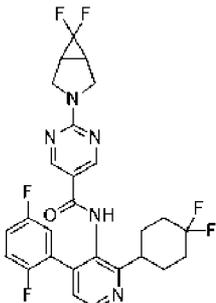
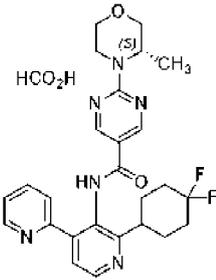
№ примера	Структура	Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H-ЯМР
158	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(метил(оксетан-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксамид</p>	46%	515,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,93 (с, 1H), 8,69 (с, 2H), 8,60 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,35 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,32 (дд, <i>J</i> =9,2, 4,6 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 5,48 (квинтет, <i>J</i> =7,3 Гц, 1H), 4,77-4,69 (м, 4H), 3,22 (с, 3H), 3,18-3,15 (м, 1H), 2,13-2,07 (м, 2H), 1,96-1,80 (м, 6H)
159	 <p>2-(3-окса-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-<i>N</i>-</p>	43%	541,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,93 (с, 1H), 8,68 (с, 2H), 8,60 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,36-7,32 (м, 2H), 7,30-7,20 (м, 2H), 4,70-7,66 (м, 2H),

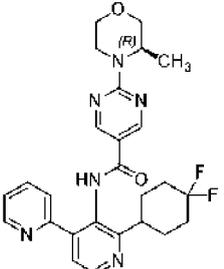
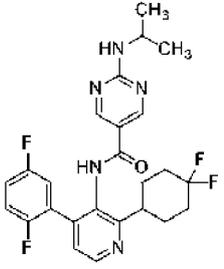
	(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид			3,60 (q, $J=11,3$ Гц, 4H), 3,19-3,16 (м, 1H), 2,10-2,08 (м, 2H), 2,00-1,84 (м, 10H)
160	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((1<i>R</i>,5<i>S</i>)-3-метил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	58%	554,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; MeOD) $\delta$ 8,67 (с, 2H), 8,61 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,25-7,12 (м, 3H), 4,82 (д, $J=1,8$ Гц, 3H), 3,21-3,14 (м, 1H), 2,82 (дд, $J=11,1, 1,9$ Гц, 2H), 2,32 (д, $J=10,7$ Гц, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,20-2,11 (м, 2H), 2,09-1,79 (м, 10H)
161	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	66%	536,3 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,99 (с, 1H), 8,72 (с, 2H), 8,60 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,28-7,18 (м, 2H), 3,96 (т, $J=13,2$ Гц, 2H), 3,77 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,18 (дд, $J=8,4, 4,0$ Гц, 1H), 2,61-2,55 (м, 2H), 2,09 (с, 2H), 1,99-1,78 (м, 6H)

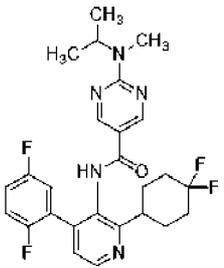
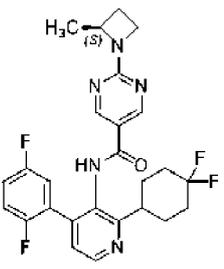
162	 <p>2-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	65%	521,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,06 (с, 1H), 8,74 (с, 2H), 8,61 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,36 (д, <i>J</i> =3,5 Гц, 1H), 7,32 (м, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 4,56 (т, <i>J</i> =12,4 Гц, 4H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,11-2,09 (м, 2H), 1,95-1,81 (м, 6H)
163	 <p>2-(2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	47%	525,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,84 (с, 1H), 8,62 (с, 2H), 8,59 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,29-7,19 (м, 2H), 4,68 (с, 1H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,17 (д, <i>J</i> =10,0 Гц, 2H), 2,68-2,65 (м, 1H), 2,14-2,06 (м, 2H), 1,98-1,77 (м, 6H), 1,73-1,67 (м, 3H), 1,55-1,50 (м, 2H), 1,42-1,37 (м, 1H)
164	 <p>2-(2-окса-5-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)-N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	57%	527,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,93 (с, 1H), 8,67 (с, 2H), 8,60 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,35 (д, <i>J</i> =3,6 Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 5,02 (с, 1H), 4,70 (д, <i>J</i> =0,6 Гц, 1H), 3,81 (д, <i>J</i> =0,6 Гц, 1H), 3,66 (д,

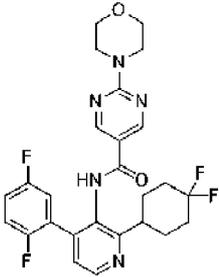
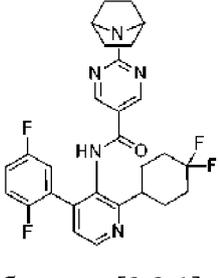
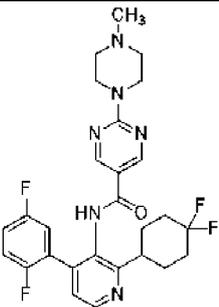
	ил)пиримидин-5-карбоксамид			$J=7,4$ Гц, 1H), 3,51 (д, $J=10,2$ Гц, 3H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,11-2,08 (м, 2H), 1,95-1,81 (м, 7H)
165	 <p>2-(8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	51%	539,2 (M+1)	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц; MeOD) $\delta$ 8,65 (с, 2H), 8,60 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,25-7,12 (м, 3H), 4,78 (м, 2H), 4,60 (с, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,20-2,13 (м, 2H), 2,09-1,99 (м, 4H), 1,99-1,89 (м, 5H), 1,84-1,75 (м, 3H), 1,63-1,55 (м, 3H)
166	 <p>2-(3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	46%	525,2 (M+1)	$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц; ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 9,91 (с, 1H), 8,73 (с, 2H), 8,60 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J=9,2, 4,6$ Гц, 1H), 7,24 (дтт, $J=15,0, 6,4, 3,3$ Гц, 2H), 3,76 (м, 4H), 3,19-3,17 (м, 1H), 2,56 (т, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,21-2,16 (м, 2H), 2,11-2,07 (м, 2H), 1,94-1,85 (м, 6H), 1,40-1,35 (м, 2H)

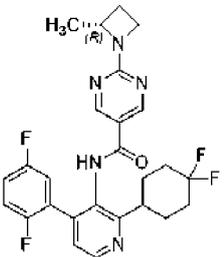
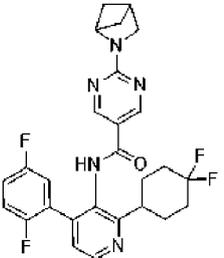
167	 <p>2-(6-окса-3-азабцикло[3.1.1]гептан-3-ил)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	38%	527,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,97 (с, 1H), 8,75 (с, 2H), 8,61 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J=9,2, 4,6$ Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 4,71 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 3,89 (д, $J=13,3$ Гц, 2H), 3,69 (дд, $J=13,1, 0,5$ Гц, 2H), 3,21-3,12 (м, 3H), 2,13-2,07 (м, 2H), 1,96-1,81 (м, 6H)
168	 <p>2-(8-окса-3-азабцикло[3.2.1]октан-3-ил)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	41%	541,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; MeOD) $\delta$ 8,67 (с, 2H), 8,61 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,24-7,11 (м, 3H), 4,63 (с, 1H), 4,47-4,46 (м, 1H), 4,46-4,42 (м, 2H), 3,22 (дд, $J=13,4, 2,1$ Гц, 2H), 3,19-3,14 (м, 1H), 2,19-2,12 (м, 2H), 2,10-2,02 (м, 2H), 1,97-1,86 (м, 5H), 1,83-1,81 (м, 1H), 1,78-1,73 (м, 2H)
169	 <p>2-(8-окса-3-азабцикло[3.2.1]октан-3-ил)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	47%	555,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,84 (с, 1H), 8,63 (с, 2H), 8,60 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,28-7,19 (м, 2H), 4,85 (д, $J=13,4$ Гц,

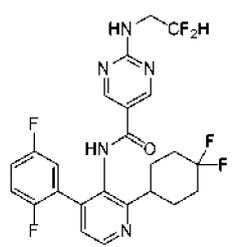
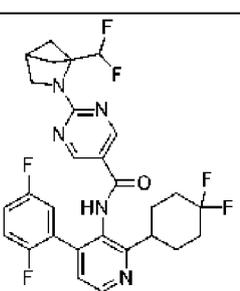
	2-(3-окса-7-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)-N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид			2H), 3,79 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 3,62 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 3,23-3,20 (м, 3H), 2,13-2,06 (м, 2H), 1,96-1,83 (м, 10H)
170	 <p>2-(6,6-дифтор-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	37%	547,2 (M+1)	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц; ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 9,92 (с, 1H), 8,68 (с, 2H), 8,60 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,32 (дд, $J=9,1, 4,6$ Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 3,96 (д, $J=12,2$ Гц, 2H), 3,84-3,80 (м, 2H), 3,21-3,13 (м, 1H), 2,72-2,68 (м, 2H), 2,12-2,06 (м, 2H), 1,96-1,80 (м, 6H)
171	 <p>(S)-N-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-(3-метилморфолино)пиримидин-5-карбоксамидформатная соль</p>	27%	495,2 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,04 (с, 1H), 8,78 (с, 2H), 8,65 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,61 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,47-8,41 (м, 1H), 7,84 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,37 (дд, $J=7,4, 5,0$ Гц, 1H), 4,80-4,61 (м, 1H), 4,36 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 3,93 (дд, $J=11,2, 3,2$ Гц, 1H), 3,73 (д, $J=11,4$ Гц, 1H), 3,57 (дд, $J=11,4,$

				3,0 Гц, 1H), 3,46-3,41 (м, 1H), 3,26-3,19 (м, 1H), 3,14 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 2,15-2,04 (м, 2H), 1,97-1,81 (м, 6H), 1,22 (д, $J=6,8$ Гц, 3H)
172	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-(3-метилморфолино)пиримидин-5-карбоксамид</p>	53%	495,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,05 (с, 1H), 8,78 (с, 2H), 8,66-8,61 (м, 2H), 7,87-7,82 (м, 1H), 7,63-7,61 (м, 1H), 7,51 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,40-7,37 (м, 1H), 4,73-4,69 (м, 1H), 4,38-4,34 (м, 1H), 3,96-3,92 (м, 1H), 3,75-3,72 (м, 1H), 3,60-3,56 (м, 1H), 3,47-3,38 (м, 2H), 3,29-3,13 (м, 2H), 2,12-2,06 (м, 2H), 1,96-1,83 (м, 6H), 1,22 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).
173	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(изопропиламино)пиримидин-5-</p>	49%	488,2 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8,66 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,62 (с, 2H), 7,19 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,17-7,02 (м, 3H), 6,99-6,96 (м, 1H), 5,43 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,30-4,12 (м, 1H), 3,10-2,91 (м, 1H), 2,29-2,19 (м,

	карбоксамид			2H), 2,18-2,03 (м, 2H), 1,95 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 1,89-1,71 (м, 2H), 1,27 (д, $J=6,4$ Гц, 6H)
174	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(изопропил(метил)амино)пиримидин-5-карбоксамид</p>	36%	502,1 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 9,87 (с, 1H), 8,65 (с, 2H), 8,59 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,25 (дд, $J=7,6, 3,6$ Гц, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 5,04 (м, 1H), 3,18-3,12 (м, 1H), 2,97 (с, 3H), 2,14-2,04 (м, 2H), 1,96-1,89 (м, 2H), 1,84 (с, 4H), 1,14 (д, $J=6,8$ Гц, 6H)
175	 <p>(<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-метилазетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	37%	500,3 (M+1)	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц; $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,67 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,30-7,26 (м, 3H), 7,20 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,14-7,06 (м, 2H), 4,64-4,58 (м, 1H), 4,22-4,16 (м, 1H), 4,14-4,07 (м, 1H), 3,04-2,96 (м, 1H), 2,62-2,53 (м, 1H), 2,30-2,18 (м, 2H), 2,16-2,11 (м, 1H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,98-1,92 (м, 1H), 1,88-1,71 (м, 2H), 1,57 (д, $J=6,28$

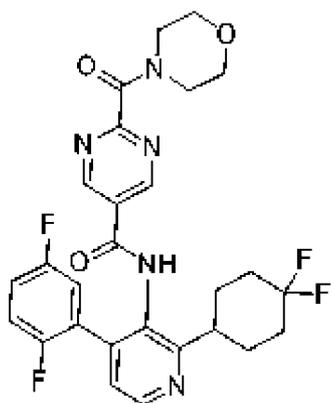
				Гц, 3H)
176	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-морфолинопиримидин-5-карбоксамид</p>	48%	516,3 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,69-8,66 (м, 3H), 7,30-7,28 (м, 2H), 7,21 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,17-7,06 (м, 2H), 3,93 (т, <i>J</i> =4,8 Гц, 4H), 3,79 (т, <i>J</i> =4,8 Гц, 4H), 3,04-2,97 (м, 1H), 2,29-2,20 (м, 2H), 2,20-2,09 (м, 2H), 1,98-1,94 (м, 2H), 1,87-1,71 (м, 2H).
177	 <p>2-(7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	38%	526,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,68 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,28 (с, 2H), 7,21-7,16 (м, 1H), 7,15-7,06 (м, 2H), 4,85-4,77 (м, 1H), 3,05-2,97 (м, 1H), 2,28-2,22 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 1H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,86-1,84 (м, 3H), 1,80-1,71 (м, 2H), 1,60-1,54 (м, 9H).
178	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-</p>	52%	529,3 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,68-8,65 (м, 3H), 7,33 (д, <i>J</i> =1,4 Гц, 1H), 7,21 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,14-7,06 (м, 3H), 4,00-3,98 (м, 4H), 3,05-2,97 (м,

	4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(4-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид			<sup>1</sup> H), 2,56 (т, <i>J</i> =4,9 Гц, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,28-2,20 (м, 2H), 2,16-2,09 (м, 2H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,87-1,67 (м, 2H)
179	 <p>(<i>R</i>)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-метилазетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	13%	500,3 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,65 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,61 (с, 2H), 7,18 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,15-7,10 (м, 1H), 7,09-7,02 (м, 2H), 4,65-4,55 (м, 1H), 4,22-4,14 (м, 1H), 4,13-4,03 (м, 1H), 2,99 (т, <i>J</i> =10,8 Гц, 1H), 2,62-2,49 (м, 1H), 2,23 (с, 2H), 2,18-2,07 (м, 2H), 2,06-2,00 (м, 1H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,84 (д, <i>J</i> =13,6 Гц, 1H), 1,72 (д, <i>J</i> =13,2 Гц, 1H), 1,56 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 3H)
180	 <p>2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-</p>	60%	512,3 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,67 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,63 (д, <i>J</i> =2,8 Гц, 2H), 7,33-7,29 (м, 1H), 7,20 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,17-7,03 (м, 3H), 5,02 (д, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 3,59 (с, 2H), 3,12-2,94 (м, 2H), 2,30-2,18 (м,

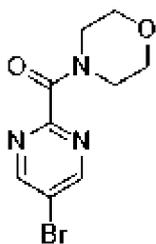
	ил)пиримидин-5-карбоксамид			2H), 2,17-2,05 (м, 4H), 1,98-1,95 (м, 2H), 1,87-1,71 (м, 2H), 1,52 (дд, $J=4,8$ , 1,8 Гц, 2H)
181	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-((2,2-дифторэтил)амино)пиримидин-5-карбоксамид</p>	42%	510,0 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,93 (с, 1H), 8,70-8,62 (м, 2H), 8,59 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,20 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,28-7,24 (м, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 6,28-5,93 (м, 1H), 3,83-3,68 (м, 2H), 3,19-3,13 (м, 1H), 2,13-2,05 (м, 2H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,89-1,79 (м, 4H)
182	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(1-(дифторметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	19%	562,3 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,94 (с, 1H), 8,68 (с, 2H), 8,59 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,45-7,17 (м, 5H), 3,65 (с, 2H), 3,18-3,14 (м, 1H), 2,93-2,92 (м, 1H), 2,16-1,80 (м, 10H), 1,67-1,61 (м, 2H)

Пример 183

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-карбонил)пиримидин-5-карбоксамид

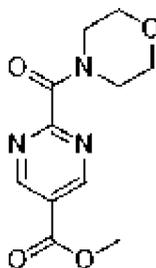


### Стадия 1. Получение (5-бромпириимидин-2-ил)(морфолино)метанона



К смеси 5-бромпириимидин-2-карбоновой кислоты (1,00 г, 4,93 ммоль), диизопропилэтиламина (1,91 г, 14,8 ммоль) и 2-(3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизурония гексафторфосфата (V) (2,25 г, 5,91 ммоль) в диметилформамиде (10 мл) добавляли морфолин (0,644 г, 7,39 ммоль) одной порцией при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 10 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной хроматографии, элюируя с помощью 0,1% гидроксида аммония в воде, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,00 г, выход 74%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,10 (с, 2H), 3,71-3,60 (м, 4H), 3,54-3,48 (м, 2H), 3,24-3,19 (м, 2H).

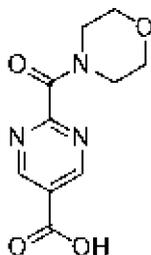
### Стадия 2. Получение метил-2-(морфолин-4-карбонил)пириимидин-5-карбоксилата



К смеси (5-бромпириимидин-2-ил)-морфолинометанона (0,900 г, 3,31 ммоль) и триэтиламина (1,00 г, 9,92 ммоль) в метаноле (90 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,242 г, 0,331 ммоль) одной порцией при 20°C. Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере монооксида углерода (50 фунт/кв. дюйм) в течение 16 ч. Смесь охлаждали до 20°C и выпаривали при сниженном давлении.

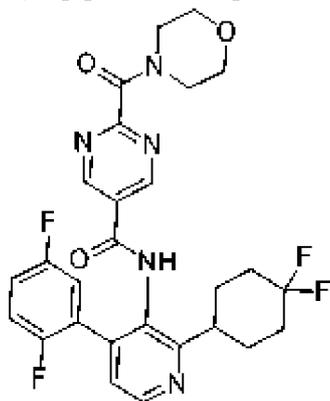
Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 95-100% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,700 г, выход 84%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,31 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,67 (с, 4H), 3,56-3,48 (м, 2H), 3,22-3,15 (м, 2H).

Стадия 3. Получение 2-(морфолин-4-карбонил)пиримидин-5-карбоновой кислоты



К раствору метил-2-(морфолин-4-карбонил)пиримидин-5-карбоксилата (0,200 г, 0,796 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и воде (5 мл) добавляли карбонат калия (0,165 г, 1,19 ммоль) одной порцией при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь доводили до pH=3-4 с помощью 10 вес. % водной хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (20 мл  $\times$  5). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,0500 г, выход 26%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,28 (с, 2H), 3,67 (с, 4H), 3,52-3,50 (м, 2H), 3,20-3,17 (м, 2H).

Стадия 4. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(морфолин-4-карбонил)пиримидин-5-карбоксамид

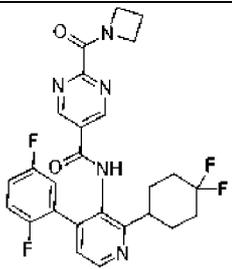
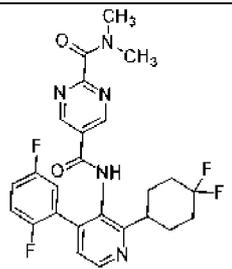


К смеси 2-(морфолин-4-карбонил)пиримидин-5-карбоновой кислоты (0,0400 г, 0,169 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,0872 г, 0,675 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл) добавляли 2-хлор-1-метилпиридин-1-ия йодид (0,0517 г, 0,202 ммоль) одной порцией при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч, затем добавляли 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амин (0,0820 г, 0,253 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 20°C и выливали в воду (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (10 мл  $\times$  3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при сниженном давлении. Остаток

очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью этилацетат, а затем с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 1-30% этанола в гексанах, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0180 г, выход 60%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,52 (с, 1H), 9,11 (с, 2H), 8,65 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,43-7,33 (м, 2H), 7,33-7,23 (м, 2H), 3,68 (с, 4H), 3,53 (т,  $J=4,4$  Гц, 2H), 3,28-3,17 (м, 3H), 2,14-2,04(м, 2H), 2,04-1,77 (м, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  544,1 (M+1).

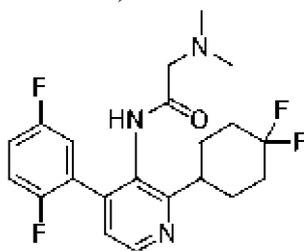
#### Пример 184-185

Аналогично тому, как описано в примере 183, используя соответствующим образом замещенные исходные материалы и промежуточные продукты, были получены следующие соединения:

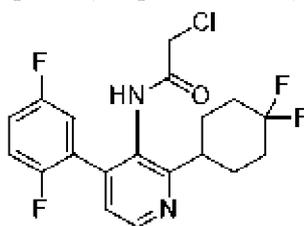
№ примера	Структура	Выход	МС (ИЭР+) $m/z$	$^1\text{H}$ -ЯМР
184	 <p>2-(азетидин-1-карбонил)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	13%	514,1 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,54 (с, 1H), 9,10 (с, 2H), 8,64 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,35 (тд, $J=8,8, 4,4$ Гц, 1H), 7,31-7,22 (м, 2H), 4,39 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 4,10 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 3,28-3,17 (м, 1H), 2,32-2,22 (м, 2H), 2,172-2,05 (м, 2H), 2,04-1,74 (м, 6H)
185	 <p><i>N</i><sup>5</sup>-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]-<i>N</i><sup>2</sup>,<i>N</i><sup>2</sup>-диметилпиримидин-2,5-дикарбоксамид</p>	15%	502,0 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,50 (с, 1H), 9,09 (с, 2H), 8,64 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,39 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=8,8, 4,4$ Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 2H), 3,32-3,23 (м, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,80 (с, 3H), 1,93-1,92 (м, 4H), 1,91-1,83 (м, 4H)

#### Пример 186

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(диметиламино)ацетамида

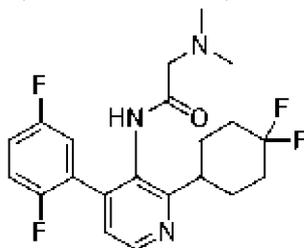


Стадия 1. Получение 2-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)ацетамида



К раствору 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина (0,100 г, 0,308 ммоль), триэтиламина (0,0945 г, 0,934 ммоль) и *N,N*-диметилпиридин-4-амина (0,00400 г, 0,0327 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли 2-хлорацетилхлорид (0,0420 г, 0,372 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Затем добавляли триэтиламин (0,156 г, 1,54 ммоль) и 2-хлорацетилхлорид (0,175 г, 1,55 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (5 мл). Органический растворитель удаляли при сниженном давлении. Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 10 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 37-67% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,0650 г, выход 53%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,22-7,09 (м, 3H), 7,06-6,99 (м, 1H), 4,01 (с, 2H), 2,99-2,86 (м, 1H), 2,32-2,19 (м, 2H), 2,19-2,05 (м, 2H), 1,97-1,73 (м, 5H); МС (ИЭР+) *m/z* 401,1, 403,1 (M+1).

Стадия 2. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(диметиламино)ацетамида

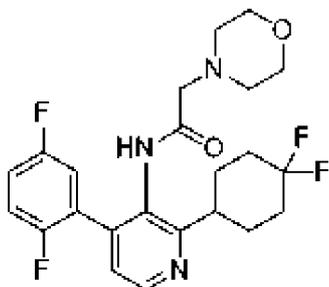


Смесь 2-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)ацетамида (0,0650 г, 0,162 ммоль), диметиламина (0,0270 г, 0,331 ммоль, гидрохлорида)

и карбоната калия (0,113 г, 0,818 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при сниженном давлении. Добавляли этилацетат (10 мл) и воду (10 мл), а слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 10 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 9-39% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0296 г, выход 44%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 8,55 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,29 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,28-7,16 (м, 2H), 7,13 (ддд, *J*=8,4, 5,6, 3,2 Гц, 1H), 3,14-2,99 (м, 3H), 2,28-2,11 (м, 8H), 2,10-1,97 (м, 2H), 1,97-1,78 (м, 4H); МС (ИЭР+) *m/z* 410,2, 412,2 (M+1).

#### Пример 187

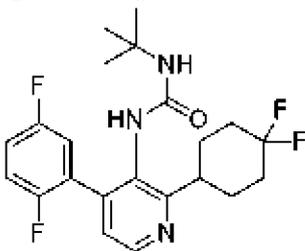
Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-морфолиноацетамида



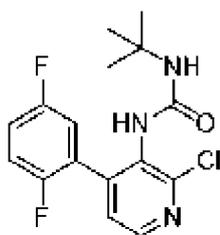
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,119 г, выход 13%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 8,57 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,31 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,14 (ддд, *J*=8,4, 5,6, 2,8 Гц, 1H), 3,72-3,61 (м, 4H), 3,13-3,01 (м, 3H), 2,41-2,31 (м, 4H), 2,26-2,12 (м, 2H), 2,05 (д, *J*=14,0 Гц, 2H), 1,90 (д, *J*=14,4 Гц, 4H); МС (ИЭР+) *m/z* 452,1 (M+1).

#### Пример 188

Синтез 1-(*tert*-бутил)-3-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)мочевины

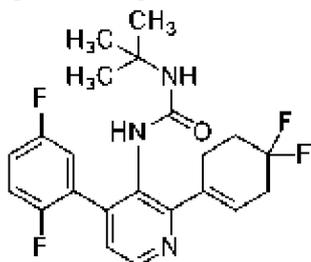


Стадия 1. Получение 1-(*tert*-бутил)-3-(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)мочевины



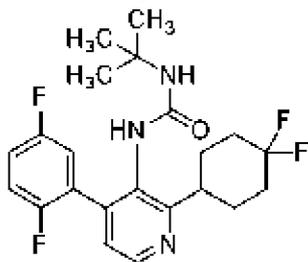
Раствор *tert*-бутил(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата (0,100 г, 0,293 ммоль), 2-метилпропан-2-амин (0,0220 г, 0,300 ммоль), 4-диметиламинопиридина (0,0400 г, 0,327 ммоль) и 4Å молекулярных сит (0,1 г) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали при 110°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 25°C. Реакционную смесь разводили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 50-65% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,0800 г, выход 73%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,28 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,41 (дд, *J*=4,8, 1,2 Гц, 1H), 7,35 (дт, *J*=9,2, 4,4 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 6,18 (с, 1H), 1,06 (с, 9H); МС (ИЭР+) *m/z* 340,1, 342,1 (M+1).

Стадия 2. Получение 1-(*tert*-бутил)-3-(2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)мочевины



К раствору 1-(*tert*-бутил)-3-(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)мочевины (0,0800 г, 0,235 ммоль) и 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,0630 г, 0,258 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) в атмосфере азота добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,0170 г, 0,0230 ммоль) и карбонат калия (0,0970 г, 0,701 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до 25°C. Реакционную смесь разводили водой (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 60-75% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,0330 г, выход 29%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,41 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,35 (дд, *J*=9,2, 4,4 Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 2H), 6,00 (с, 1H), 5,77 (с, 1H), 2,70-2,64 (м, 4H), 2,20-2,06 (м, 2H), 1,11 (с, 9H).

Стадия 3. Получение 1-(трет-бутил)-3-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)мочевины

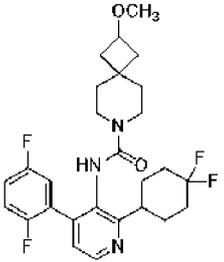
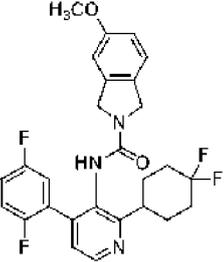
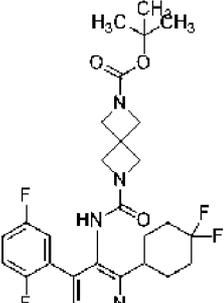


К раствору 1-(трет-бутил)-3-(2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)мочевины (0,0300 г, 0,0710 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (0,0300 г, чистота 10 вес.%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и продували водородом 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм, баллон) при 25°C в течение 12 ч. Полученную смесь фильтровали через *целит*. Осадок на фильтре промывали метанолом (30 мл). Фильтрат концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 40-70% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,00530 г, выход 17%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,44 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,50-7,41 (м, 1H), 7,34 (тд, *J*=9,2, 4,4 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 1H), 7,24-7,15 (м, 2H), 6,04-5,95 (м, 1H), 3,10 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 2,22-2,08 (м, 2H), 1,97-1,74 (м, 6H), 1,12 (с, 9H); МС (ИЭР+) *m/z* 424,2 (M+1).

#### Пример 189-192

Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

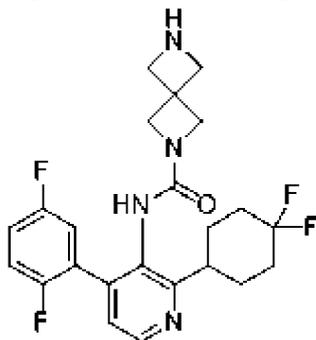
№ примера	Структура Название	Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H-ЯМР
189	<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксамид</p>	25%	466,2 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8,48 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,39-7,26 (м, 2H), 7,24 (дд, <i>J</i> =4,8, 1,2 Гц, 1H), 7,15 (ддд, <i>J</i> =8,8, 5,6, 3,2 Гц, 1H), 3,61 (д, <i>J</i> =13,6 Гц, 2H), 3,29-3,25 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 3,12 (с, 1H), 2,95 (т, <i>J</i> =10,4 Гц, 2H), 2,13 (д, <i>J</i> =6,0

				Гц, 2H), 1,99-1,75 (м, 6H), 1,70-1,58 (м, 2H), 1,18-1,04 (м, 2H)
190	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метокси-7-азаспиро[3.5]нонан-7-карбоксамид</p>	19%	505,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,48 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,38-7,25 (м, 2H), 7,24 (дд, <i>J</i> =4,9, 1,2 Гц, 1H), 7,14 (ддд, <i>J</i> =8,9, 5,7, 3,2 Гц, 1H), 3,83 (квинтет, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 3,22-3,14 (м, 5H), 3,10 (с, 3H), 2,14-2,12 (м, 2H), 2,10-2,05 (м, 2H), 1,90-1,81 (м, 6H), 1,57-1,52 (м, 2H), 1,24-1,20 (м, 4H)
191	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-метоксиизоиндолин-2-карбоксамид</p>	33%	500,2 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 8,51 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,37-7,14 (м, 5H), 6,92-6,82 (м, 2H), 4,47 (д, <i>J</i> =12,0 Гц, 4H), 3,74 (с, 3H), 3,29-3,22 (м, 1H), 2,16-2,05 (м, 2H), 2,00-1,82 (м, 6H)
192	 <p><i>tert</i>-бутил-6-((2-(4,4-</p>	62%	549,4 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,59 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,21-7,11 (м, 3H), 7,10-7,03 (м, 1H), 5,66 (с, 1H), 3,99 (с, 4H), 3,90 (с, 4H), 3,08 (т, <i>J</i> =11,6 Гц, 1H), 2,24 (с,

	дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилат			2H), 2,16-2,01 (м, 2H), 1,98-1,79 (м, 4H), 1,44 (с, 9H)
--	---	--	--	---

## Пример 193

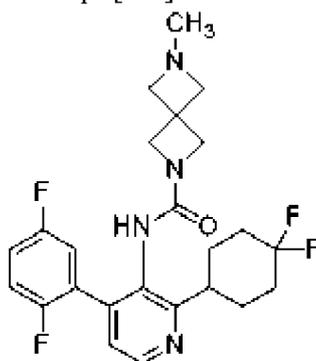
Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксамид



К смеси *трет*-бутил-6-((2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамоил)-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксилата (0,0500 г, 0,0911 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,154 г, 1,35 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем добавляли насыщенный бикарбонат натрия (10 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 37-67% ацетонитрила в воде, что содержит гидроксид аммония, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,00800 г, выход 18%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,21-7,10 (м, 3H), 7,09-7,02 (м, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,90 (с, 4H), 3,71 (с, 4H), 3,09 (т, *J*=11,2 Гц, 1H), 2,23 (д, *J*=4,0 Гц, 2H), 2,17-2,02 (м, 2H), 1,86-1,84 (м, 4H); МС (ИЭР+) *m/z* 449,3(M+1).

## Пример 194

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-метил-2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксамид

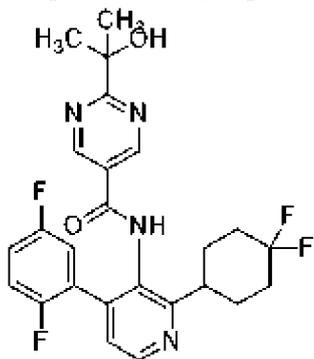


К смеси *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2,6-

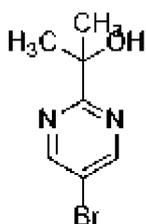
диазаспиро[3.3]гептан-2-карбоксамид (0,0600 г, 0,133 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли параформальдегид (0,0336 г, 0,535 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч, затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,0160 г). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Остаток выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 27-57% ацетонитрила в воде, что содержит 0,05% гидроксида аммония, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0192 г, выход 30%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,21-7,09 (м, 3H), 7,06 (ддд, *J*=8,4, 5,6, 2,8 Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 3,85 (с, 4H), 3,26 (с, 4H), 3,16-3,03 (м, 1H), 2,31-2,27 (м, 3H), 2,26-2,19 (м, 2H), 2,16-2,02 (м, 2H), 1,97-1,75 (м, 4H); МС (ИЭР+) *m/z* 463,3 (M+1).

#### Пример 195

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид



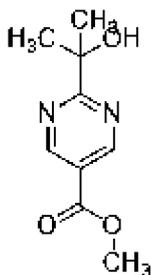
Стадия 1. Получение 2-(5-бромпиримидин-2-ил)пропан-2-ола



К раствору метил-5-бромпиримидин-2-карбоксилата (2,00 г, 9,22 ммоль) в дихлорметане (40 мл) по каплям добавляли метилмагния бромид (3,00 М в тетрагидрофуране, 12,3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь медленно нагревали до 20°C и перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Реакцию гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) при 0°C. Смесь разводили этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 30 мл). Органический слой промывали соевым раствором (30 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-30% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,10 г, выход 53%);

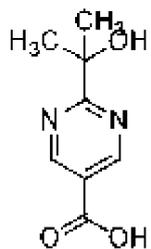
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,98 (с, 2H), 5,14 (с, 1H), 1,49 (с, 6H).

Стадия 2. Получение метил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксилата



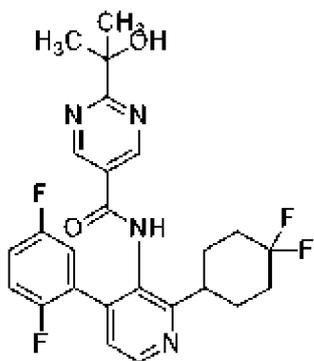
К раствору 2-(5-бромпиримидин-2-ил)пропан-2-ола (1,40 г, 6,45 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли триэтиламин (2,00 г, 19,8 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,476 г, 0,651 ммоль) одной порцией. Раствор перемешивали при 80°C в атмосфере монооксида углерода (50 фунт/кв. дюйм) в течение 16 ч. Полученную смесь охлаждали до 20°C и фильтровали через слой *целита*. Фильтрат концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-40% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (1,00 г, выход 78%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,23 (с, 2H), 5,26 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 1,51 (с, 6H).

Стадия 3. Получение 2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты



К раствору метил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксилата (0,400 г, 2,04 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли раствор лития гидроксида гидрата (0,428 г, 10,2 ммоль) в воде (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Остаток разводили этилацетатом (30 мл) и водой (30 мл). Слои разделяли и водную фазу подкисляли до pH=4 с помощью 1 М хлористоводородной кислоты. Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 30 мл). Органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме* с получением 2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты в виде бесцветного твердого вещества (0,0500 г, выход 13%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,19 (с, 2H), 5,24 (ушир. с, 1H), 1,50 (с, 6H).

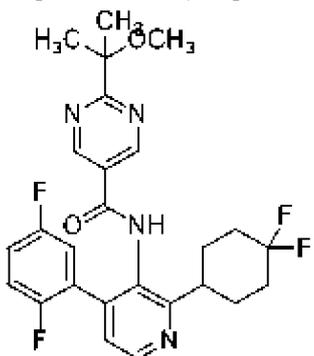
Стадия 4. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид



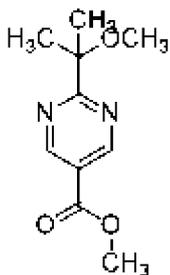
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,0440 г, выход 54%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,40 (с, 1H), 9,01 (с, 2H), 8,63 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,42-7,32 (м, 2H), 7,26 (дд,  $J=8,0, 2,8$  Гц, 2H), 5,20 (с, 1H), 3,27-3,14 (м, 1H), 2,20-2,04 (м, 2H), 2,03-1,73 (м, 6H), 1,50 (с, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  489,2 (M+1).

#### Пример 196

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиримидин-3-ил)-2-(2-метоксипропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксиамида



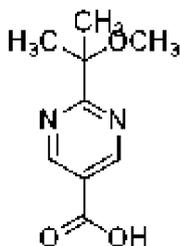
Стадия 1. Получение метил-2-(2-метоксипропан-2-ил)-пиримидин-5-карбоксилата



К раствору гидроксида натрия (0,245 г, 6,13 ммоль, чистота 60%) в диметилформамиде (8 мл) добавляли метил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксилат (0,400 г, 2,04 ммоль) в диметилформамиде (3 мл) при 15°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 0,5 ч. К смеси по каплям добавляли йодметан (0,868 г, 6,12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь по каплям добавляли к 1 М водному раствору муравьиной кислоты (10 мл) при 0°C, а затем разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали солевым раствором

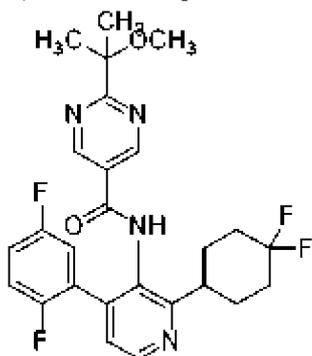
(25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-40% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,240 г, выход 56%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,25 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 1,55 (с, 6H).

Стадия 2. Получение 2-(2-метоксипропан-2-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты



К раствору метил-2-(2-метоксипропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксилата (0,200 г, 0,951 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (0,0800 г, 1,91 ммоль) в воде (3 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при 15°C в течение 1 ч. Смесь разводили этилацетатом (15 мл) и водой (15 мл). Слои разделяли и водную фазу подкисляли до pH=3 с помощью 1 М хлористоводородной кислоты. Водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (25 мл) и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,120 г, выход 64%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  13,77 (ушир. с, 1H), 9,22 (с, 2H), 3,01 (с, 3H), 1,55 (с, 6H).

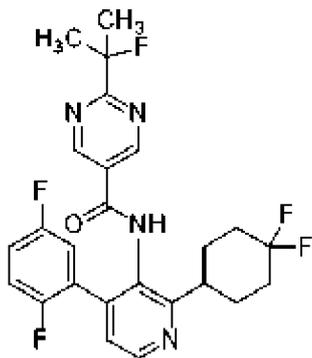
Стадия 3. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-метоксипропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамида



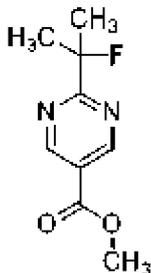
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,209 г, выход 79%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,44(с, 1H), 9,02 (с, 2H), 8,63 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,43-7,33 (м, 2H), 7,33-7,21 (м, 2H), 3,28-3,14 (м, 1H), 3,02 (с, 3H), 2,16-2,04 (м, 2H), 2,03-1,76 (м, 6H), 1,54 (с, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  503,2 (M+1).

Пример 197

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид

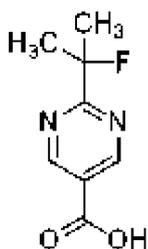


Стадия 1. Получение метил-2-(2-фторпропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксилата



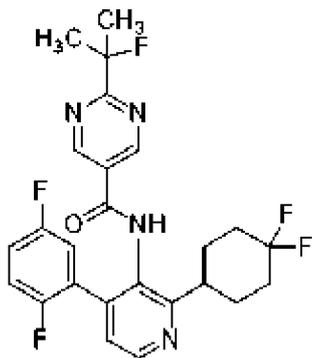
К раствору метил-2-(1-гидрокси-1-метилэтил)пиримидин-5-карбоксилата (0,250 г, 1,27 ммоль) в дихлорметане (10 мл) по каплям добавляли *N, N*-диэтил-1,1,1-трифтор- $\lambda^4$ -сульфанамина (0,616 г, 3,82 ммоль) при  $-65^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при  $15^\circ\text{C}$  в течение 16 ч. К смеси добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) при  $0^\circ\text{C}$ . Раствор экстрагировали с помощью дихлорметана ( $3 \times 10$  мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором ( $2 \times 20$  мл), а затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-40% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,210 г, выход 82%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,28 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,77 (с, 3H), 1,71 (с, 3H).

Стадия 2. Получение 2-(2-метоксипропан-2-ил)пиримидин-5-карбоновой кислоты



Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,130 г, выход 69%) в виде белого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,26 (с, 2H), 1,77 (с, 3H), 1,72 (с, 3H).

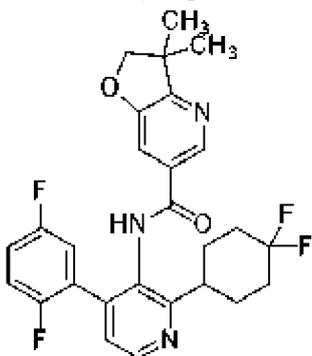
Стадия 3. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид



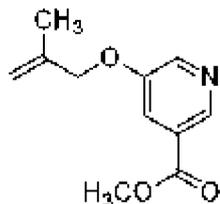
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,125 г, 0,242 ммоль):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,47 (с, 1H), 9,06 (с, 2H), 8,64 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,42-7,33 (м, 2H), 7,32-7,21 (м, 2H), 3,27-3,12 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 2H), 2,04-1,79 (м, 6H), 1,76 (с, 3H), 1,71 (с, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  491,3 (M+1).

#### Пример 198

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид



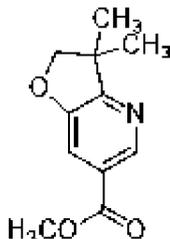
Стадия 1. Получение метил-5-((2-метилаллил)окси)никотината



К смеси метил-5-гидроксиникотината (4,00 г, 26,1 ммоль) и 2-метилпроп-2-ен-1-ола (2,07 г, 28,7 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли трифенилфосфин (8,22 г, 31,3 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, а затем добавляли диэтил(*E*)-диазен-1,2-дикарбоксилат (5,46 г, 31,3 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Остаток выливали в воду (30 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным

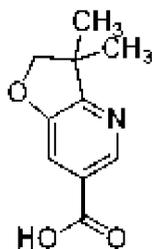
сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 33% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (2,0 г, выход 37%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,82 (с, 1H), 8,50 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,79-7,75 (м, 1H), 5,12 (с, 1H), 5,05 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 1,84 (с, 3H).

Стадия 2. Получение метил-3,3-диметил-2,3-дигидрофууро[3,2-*b*]пиридин-6-карбоксилата



К смеси метил метил-5-((2-метилаллил)окси)никотината (1,00 г, 4,83 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,10 г, 9,65 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч, затем трис[(*Z*)-1-метил-3-оксобут-1-енокси]железо (0,852 г, 2,41 ммоль), фенилсилан (1,31 г, 12,1 ммоль) и 2-*трет*-бутилперокси-2-метилпропан (2,12 г, 14,5 ммоль) добавляли в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 110°C в герметично закрытой пробирке в течение 24 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 33% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,300 г, выход 12%) в виде желтого масла:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,66 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,51 (с, 6H).

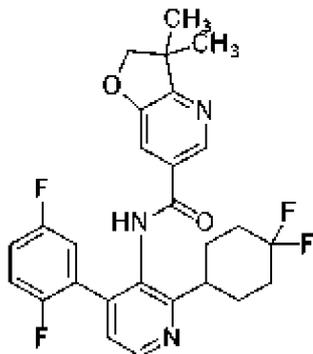
Стадия 3. Получение 3,3-диметил-2,3-дигидрофууро[3,2-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты



К смеси метил-3,3-диметил-2,3-дигидрофууро[3,2-*b*]пиридин-6-карбоксилата (0,250 г, 1,21 ммоль) в метаноле (1,2 мл) добавляли раствор гидроксид натрия (0,0965 г, 2,41 ммоль) в воде (1,2 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и доводили до pH=2 с помощью хлористоводородной кислоты (2 М). Смесь лиофилизировали с получением 3,3-диметил-2,3-дигидрофууро[3,2-*b*]пиридин-6-карбоновой кислоты в виде черно-коричневого твердого вещества (0,310 г, неочищенного):

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,57 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 4,35 (с, 2), 1,46 (с, 6H).

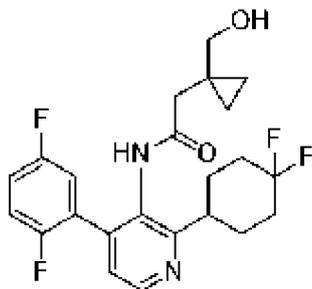
Стадия 4. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2-фторпропан-2-ил)пиримидин-5-карбоксамид



Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,125 г, 0,242 ммоль):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,70 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,23-7,21 (м, 1H), 7,20-7,14 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,19-3,08 (м, 1H), 2,35-2,10 (м, 5H), 1,94 (с, 2H), 1,87-1,82 (м, 1H), 1,35 (с, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  500,4 (M+1).

Пример 199

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(1-(гидроксиметил)циклопропил)ацетамида



Стадия 1. Синтез 2-(1-((бензилокси)метил)циклопропил)ацетонитрила



К раствору 2-(1-(гидроксиметил)циклопропил)ацетонитрила (0,500 г, 4,50 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли гидрид натрия (0,270 г, 6,75 ммоль, чистота 60%) при  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 0,5 ч, затем добавляли (бромметил)бензол (1,54 г, 9,00 ммоль) при  $25^\circ\text{C}$ . Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Смесь разводили этилацетатом (50 мл) и промывали насыщенным бикарбонатом натрия ( $3 \times 50$  мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали. Фильтрат концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-3% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,660 г, выход 69%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,40-7,32 (м, 4H), 7,32-7,24 (м, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,34

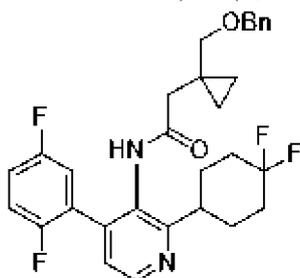
(с, 2H), 2,64 (с, 2H), 0,61-0,46 (м, 4H).

Стадия 2. Синтез 2-(1-((бензилокси)метил)циклопропил)уксусной кислоты



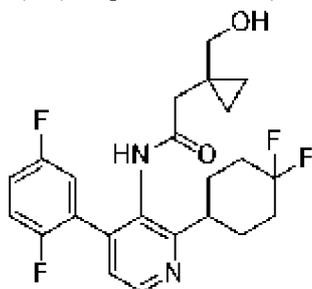
К раствору 2-(1-((бензилокси)метил)циклопропил)ацетонитрила (0,560 г, 2,78 ммоль) в этаноле (6 мл) добавляли гидроксид калия (1,56 г, 27,9 ммоль) в воде (6 мл) при 25°C. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь выливали в водную 1 М хлористоводородную кислоту (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат выпаривали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,490 г, выход 68%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,44-7,28 (м, 5H), 4,58 (с, 2H), 3,40 (с, 2H), 2,51 (с, 2H), 0,62-0,55 (м, 4H).

Стадия 3. Получение 2-(1-((бензилокси)метил)циклопропил)-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)ацетамида



Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,240 г, выход 48%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,44 (с, 1H), 8,53 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,36-7,24 (м, 8H), 7,15 (ддд, *J*=8,8, 5,6, 3,2 Гц, 1H), 4,46-4,37 (м, 2H), 3,37-3,28 (м, 4H), 3,10-3,05 (м, 1H), 2,23 (с, 1H), 2,17-2,06 (м, 2H), 1,92-1,70 (м, 5H), 0,45 (д, *J*=4,4 Гц, 2H), 0,37 (д, *J*=12,0 Гц, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 527,3 (M+1).

Стадия 4. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(1-(гидроксиметил)циклопропил)ацетамида

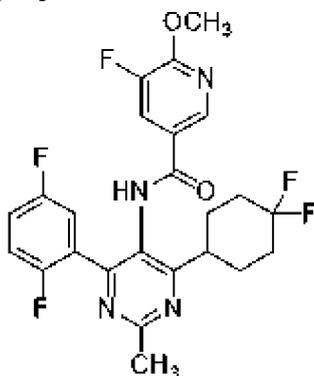


К раствору 2-(1-((бензилокси)метил)циклопропил)-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)ацетамида (0,0400 г, 0,0760 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (0,0200 г, 10 вес.%) при 25°C в атмосфере

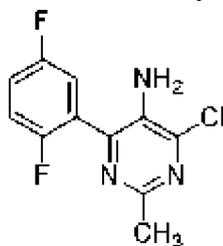
азота. Суспензию дегазировали и продували водородом три раза. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм, баллон). После завершения реакции полученную смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали метанолом (30 мл). Фильтрат концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 39-59% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0152 мг, выход 45%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,48 (с, 1H), 8,53 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,41-7,21 (м, 3H), 7,14 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,13 (с, 3H), 2,25-2,07 (м, 4H), 1,98-1,71 (м, 6H), 0,31 (д,  $J=16,0$  Гц, 4H); МС (ИЭР+)  $m/z$  437,2 (M+1).

#### Пример 200

Синтез *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)-2-метилпиримидин-5-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамида

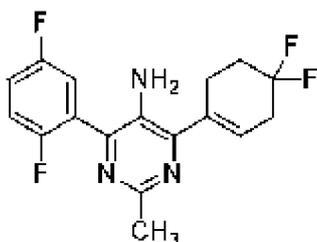


#### Стадия 1. Получение 4-хлор-6-(2,5-дифторфенил)-2-метилпиримидин-5-амина



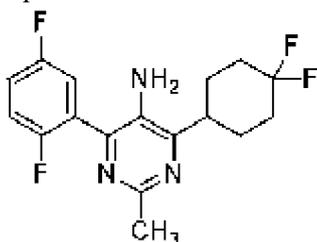
К раствору 4,6-дихлор-2-метилпиримидин-5-амина (0,200 г, 1,12 ммоль), (2,5-дифторфенил)бороновой кислоты (0,159 г, 1,01 ммоль) и карбоната калия (0,310 г, 2,24 ммоль) в диметилформамиде (5 мл) и воде (1 мл) в атмосфере азота добавляли тетраакис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,130 г, 0,112 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C. Смесь охлаждали до 25°C и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 25-55% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0370 г, выход 12%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,41-7,37 (м, 2H), 7,36-7,31 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 2,45 (с, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  256,0, 258,0 (M+1).

Стадия 2. Получение 4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,5-дифторфенил)-2-метилпиримидин-5-амина



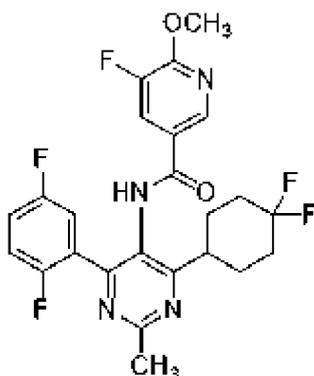
К раствору 4-хлор-6-(2,5-дифторфенил)-2-метилпиримидин-5-амина (0,0370 г, 0,144 ммоль), 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,0390 г, 0,159 ммоль) и карбоната калия (0,0600 г, 0,434 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) в атмосфере азота добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,0110 г, 0,0150 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали до 25°C. Смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 30-50% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,0170 г, выход 31%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,41-7,35 (м, 2H), 7,34-7,29 (м, 1H), 6,03 (с, 1H), 4,92-4,70 (м, 2H), 2,78-2,72 (м, 2H), 2,61 (с, 2H), 2,44 (с, 3H), 2,19 (тд, *J*=7,2, 14,0 Гц, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 338,1 (M+1).

Стадия 3. Получение 4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)-2-метилпиримидин-5-амина



К раствору 4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,5-дифторфенил)-2-метилпиримидин-5-амина (0,0170 г, 0,0500 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (0,0170 г, 10 вес.%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и продували водородом 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм, баллон) при 25°C в течение 1 ч. После завершения реакции полученную смесь фильтровали через *целит* Осадок на фильтре промывали метанолом (15 мл). Фильтрат концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,0120 г, выход 63%): МС (ИЭР+) *m/z* 340,1 (M+1).

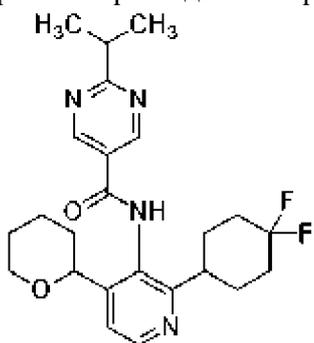
Стадия 4. Получение *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)-2-метилпиримидин-5-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамида



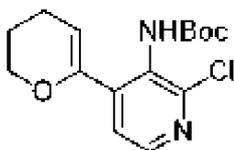
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,00770 г, выход 43%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,23 (с, 1H), 8,40 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,95 (дд,  $J=10,8, 2,0$  Гц, 1H), 7,35-7,25 (м, 3H), 4,00 (с, 3H), 3,18-3,11 (м, 1H), 2,69 (с, 3H), 2,09-2,07 (м, 2H), 2,00-1,89 (м, 2H), 1,88-1,80 (м, 4H); МС (ИЭР+)  $m/z$  493,1 (M+1).

#### Пример 201

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиримидин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



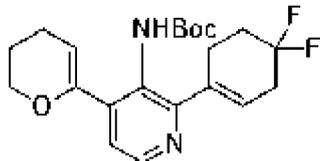
Стадия 1. Получение трет-бутил(2-хлор-4-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)пиримидин-3-ил)карбамата



Смесь *tert*-бутил-*N*-(2-хлор-4-йод-3-пиримидил)карбамата (0,500 г, 1,41 ммоль), 2-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,355 г, 1,69 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (0,103 г, 0,141 ммоль) и карбоната калия (0,584 г, 4,23 ммоль) в диоксане (5 мл)/воде (1 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-30% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного

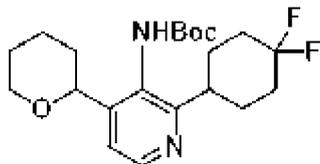
твердого вещества (0,400 г, выход 90%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H) 7,27 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 6,63-6,37 (м, 1H), 5,32 (т,  $J=4,0$  Гц, 1H), 4,22-4,15 (м, 2H), 2,24 (дт,  $J=4,4$ , 6,4 Гц, 2H), 2,01-1,87 (м, 2H), 1,51 (с, 9H).

Стадия 2. Получение трет-бутил(2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)пиридин-3-ил)карбамата



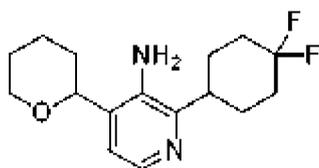
Смесь 2-(4,4-дифторциклогексен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,188 г, 0,772 ммоль), *трет*-бутил(2-хлор-4-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)пиридин-3-ил)карбамата (0,200 г, 0,643 ммоль), карбоната калия (0,267 г, 1,93 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (0,0471 г, 0,0644 мкмоль) в диоксане (2 мл)/воде (0,4 мл) перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-32% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,200 г, выход 79%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,36 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,14 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 6,94 (с, 1H), 5,82 (с, 1H), 5,22 (т,  $J=4,0$  Гц, 1H), 4,24-4,17 (м, 2H), 2,84 (с, 2H), 2,67 (т,  $J=14,4$  Гц, 2H), 2,29-2,10 (м, 4H), 2,03-1,91 (м, 2H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 3. Получение трет-бутил(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата



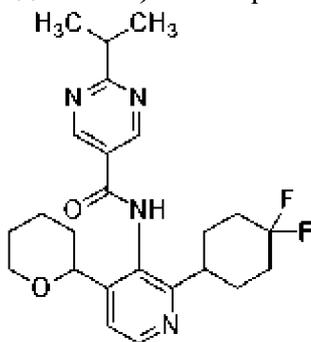
К раствору *трет*-бутил(2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)пиридин-3-ил)карбамата (0,200 г, 0,509 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (0,200 г, 10 вес.%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали в вакууме и продували водородом 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм, баллон) при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,180 г, неочищенного):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,47 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,18-7,17 (м, 1H), 6,94-6,73 (м, 1H), 4,42 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,16 (д,  $J=10,8$  Гц, 1H), 3,69-3,56 (м, 1H), 3,13-2,91 (м, 1H), 2,31-2,17 (м, 2H), 2,08-1,65 (м, 12H), 1,54 (с, 9H).

Стадия 4. Получение 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин-3-амина



Смесь *трет*-бутил(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)карбамата (0,180 г, 0,454 ммоль) в хлороводороде/диоксане (4 М, 5 мл) перемешивали при 10°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,150 г, неочищенного): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 15,15-14,37 (м, 1H), 7,93 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,58 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 6,57-6,02 (м, 2H), 4,66 (д, *J*=10,4 Гц, 1H), 4,09 (д, *J*=11,2 Гц, 1H), 3,65-3,57 (м, 2H), 2,27-2,01 (м, 3H), 2,00-1,72 (м, 8H), 1,66-1,56 (с, 2H).

Стадия 5. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,0327 г, выход 47%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,50-10,10 (м, 1H), 9,25 (с, 2H), 8,51 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,36 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 4,70-4,34 (м, 1H), 4,01 (д, *J*=12,0 Гц, 1H), 3,59-3,42 (м, 1H), 3,28-3,19 (м, 1H), 3,09-2,98 (м, 1H), 2,12-1,66 (м, 10 H), 1,59-1,45 (м, 3H), 1,34 (д, *J*=7,2 Гц, 6H), 1,30-1,21 (м, 1H); МС (ИЭР+) *m/z* 445,2 (M+1).

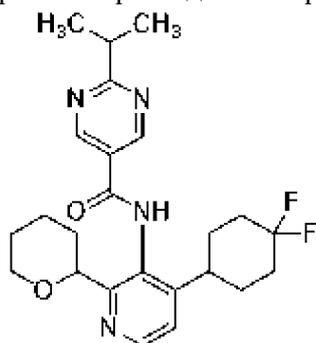
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

№ примера	Структура Название	Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H-ЯМР
202	 <i>N</i> -(2-(4,4-	53%	473,3 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,34 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,49-7,36 (м, 2H),

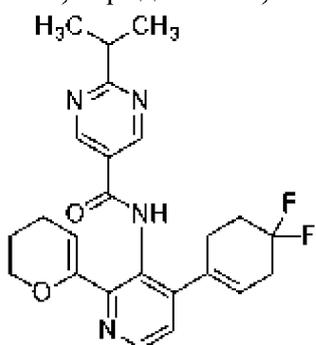
	дифторциклогексил)-4-(2,3-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид			7,30-7,20 (м, 1H), 7,19-7,11 (м, 1H), 3,19 (дт, $J=14,0$ , 6,8 Гц, 2H), 2,15-1,74 (м, 8H), 1,28 (д, $J=6,8$ Гц, 6H)
--	--	--	--	---

## Пример 203

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

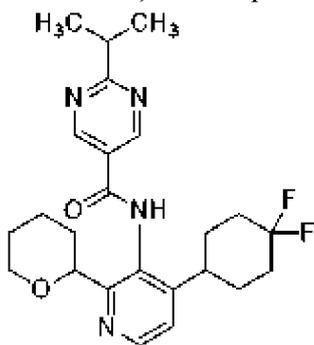


Стадия 1. Получение *N*-(4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-2-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



К смеси 2-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,0641 г, 0,305 ммоль) и *N*-(2-хлор-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,100 г, 0,255 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (0,6 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,0186 г, 0,0255 ммоль) и карбонат калия (0,106 г, 0,764 ммоль). Смесь дегазировали и продували азотом 3 раза. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-100% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,0300 г, выход 25%:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,13 (с, 1H), 9,11 (с, 2H), 8,46 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,29 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 5,60 (с, 1H), 5,39-5,35 (м, 1H), 3,98-3,94 (м, 2H), 3,26-3,21 (м, 1H), 2,36-2,29 (м, 4H), 2,18-2,01 (м, 4H), 1,82-1,74 (м, 2H), 1,33 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

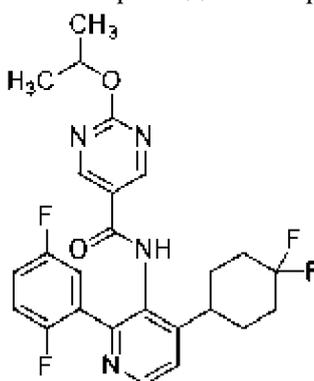
Стадия 2. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



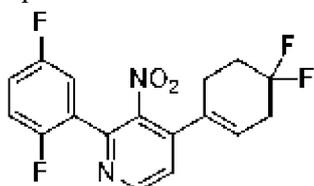
К раствору *N*-(4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-2-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида (0,0200 г, 0,0454 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли палладий на активированном угле (0,0200 г, 0,0187 ммоль, 10 вес.%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали в вакууме и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм, баллон) при 10°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 32-67% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,00920 г, выход 45%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,56 (с, 1H), 9,26 (с, 2H), 8,41 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,25 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 4,65 (дд, *J*=11,2, 2,0 Гц, 1H), 4,29-4,17 (м, 1H), 3,73-3,59 (м, 1H), 3,37 (септет, *J*=6,8 Гц, 1H), 2,82-2,62 (м, 1H), 2,29-2,09 (м, 3H), 2,02-1,87 (м, 3H), 1,85-1,56 (м, 8H), 1,43 (д, *J*=6,8 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 445,3 (M+1).

Пример 204

Синтез *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамида

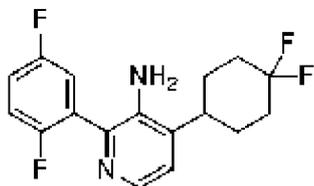


Стадия 1. Получение 4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-2-(2,5-дифторфенил)-3-нитропиридина



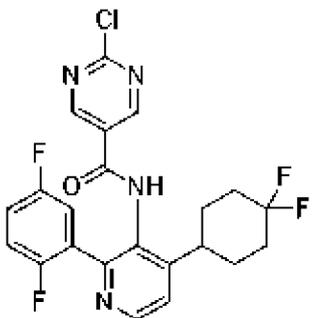
К раствору 4-хлор-2-(2,5-дифторфенил)-3-нитропиридина (1,00 г, 3,70 ммоль), 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,10 г, 4,51 ммоль) и карбоната калия (1,53 г, 11,0 ммоль) в диоксане (12 мл)/воде (3 мл) в атмосфере азота добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,270 г, 0,369 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 25°C и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 35-50% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (1,20 г, выход 82%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,90 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,72 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,52-7,37 (м, 3H), 5,70 (с, 1H), 2,75-2,64 (м, 2H), 2,61-2,54 (м, 2H), 2,17 (тт, *J*=13,9, 6,8 Гц, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 353,1 (M+1).

Стадия 2. Получение 4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амин



К раствору 4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-2-(2,5-дифторфенил)-3-нитропиридина (1,20 г, 3,41 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (1,20 г, 10 вес.%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и продували водородом 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм, баллон) при 25°C в течение 12 ч. Полученную смесь фильтровали через *целит*. Осадок на фильтре промывали метанолом (30 мл). Фильтрат концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,900 г, выход 73%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,84 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,38-7,27 (м, 2H), 7,23 (ддд, *J*=8,8, 5,6, 3,2 Гц, 1H), 7,06 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 2,89 (т, *J*=11,2 Гц, 1H), 2,20-1,85 (м, 6H), 1,66-1,52 (м, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 325,1 (M+1).

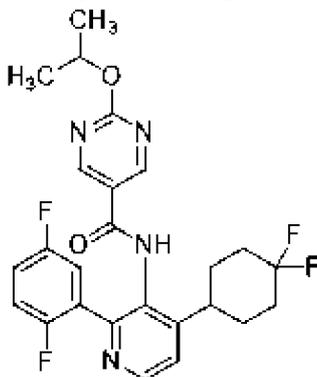
Стадия 3. Получение 2-хлор-N-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид



Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединения в виде желтого

твёрдого вещества (0,240 г, выход 37%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,49 (с, 1H), 8,98 (с, 2H), 8,61 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,57 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,34-7,26 (м, 2H), 7,25-7,19 (м, 1H), 3,09-2,96 (м, 1H), 2,21-2,01 (м, 3H), 1,93-1,80 (м, 3H), 1,78-1,65 (м, 2H); МС (ИЭР+)  $m/z$  465,1, 467,1 (M+1).

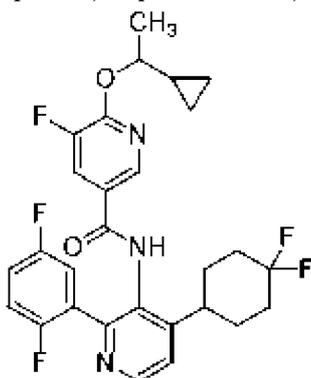
Стадия 4. Получение *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамида



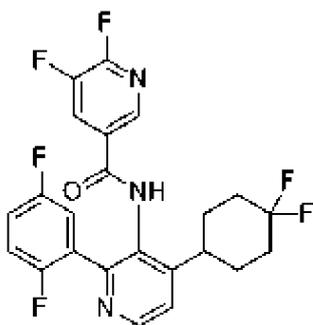
Раствор 2-хлор-*N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (0,0500 г, 0,107 ммоль) и карбоната цезия (0,105 г, 0,322 ммоль) в изопропанол (1 мл) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 25°C и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 40-70% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твёрдого вещества (0,0108 г, выход 20%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,85 (с, 2H), 8,62 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,63 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,28-7,02 (м, 3H), 5,40-5,35 (м, 1H), 3,11-2,96 (м, 1H), 2,24-2,11 (м, 2H), 2,00-1,80 (м, 6H), 1,40 (д,  $J=6,0$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  489,2 (M+1).

Пример 205

Синтез 6-(1-циклопропилэтоксипиримидин-3-ил)-5-фторникотинамида

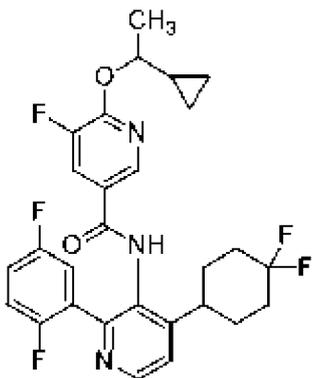


Стадия 1. Получение *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5,6-дифторникотинамида



Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,180 г, выход 56%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,36 (с, 1H), 8,61 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,26 (тд,  $J=9,6, 1,6$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,36-7,29 (м, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 3,00 (т,  $J=12,0$  Гц, 1H), 2,16-2,04 (м, 2H), 1,94-1,59 (м, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  466,1 (M+1).

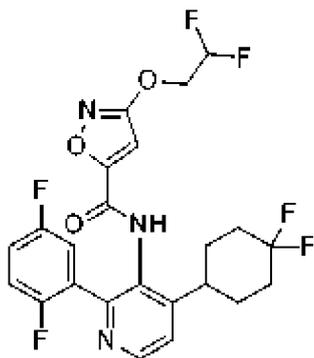
Стадия 2. Получение 6-(1-циклопропилэтоксид)-N-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фторникотинамида



К раствору N-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5,6-дифторникотинамида (0,0500 г, 0,107 ммоль) и 1-циклопропилэтан-1-ола (0,0180 г, 0,208 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли *трет*-бутоксид калия (0,2 мл, 1 М в тетрагидрофуране). Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Реакционную смесь разводили водой (5 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата ( $2 \times 7$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (8 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 54-82% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0354 г, выход 61%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,09 (с, 1H), 8,58 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,31 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,89 (дд,  $J=2,0, 11,2$  Гц, 1H), 7,54 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,33-7,13 (м, 3H), 4,83-4,73 (м, 1H), 2,99 (т,  $J=12,0$  Гц, 1H), 2,17-2,04 (м, 2H), 1,85 (д,  $J=11,2$  Гц, 4H), 1,79-1,60 (м, 2H), 1,37 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H), 1,22-1,14 (м, 1H), 0,52 (т,  $J=9,2$  Гц, 2H), 0,37 (д,  $J=4,8$  Гц, 2H); МС (ИЭР+)  $m/z$  532,2 (M+1).

Пример 206

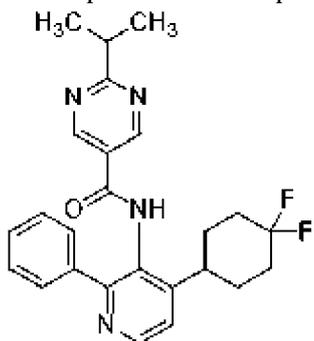
Синтез *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-фенилпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



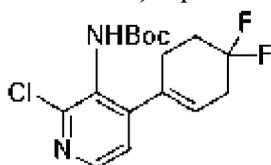
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,0300 г, выход 23%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,69 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,07 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,40 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,15-7,05 (м, 2H), 6,59 (с, 1H), 6,13 (тт,  $J=54$ , 4,0 Гц, 1H), 4,50 (тд,  $J=13,2$ , 4,4 Гц, 2H), 2,86-2,75 (м, 1H), 2,31-2,17 (м, 2H), 2,01 (д,  $J=7,2$  Гц, 2H), 1,88-1,74 (м, 4H); МС (ИЭР+)  $m/z$  500,4 (M+1).

Пример 207

Синтез *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-фенилпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



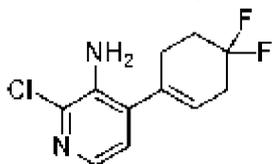
Стадия 1. Получение трет-бутил(2-хлор-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)пиридин-3-ил)карбамата



К смеси трет-бутил(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)карбамата (1,00 г, 2,82 ммоль), 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,771 г, 3,16 ммоль) и карбоната калия (1,17 г, 8,46 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,206 г, 0,282 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 ×

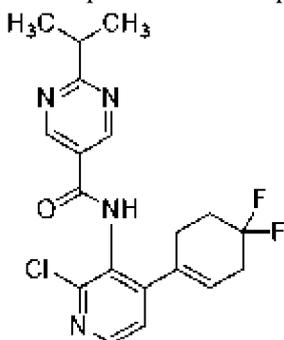
20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 50% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,800 г, выход 82%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,07 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 6,25 (с, 1H), 5,67 (с, 1H), 2,74-2,56 (м, 4H), 2,15 (тт,  $J=6,6, 13,6$  Гц, 2H), 1,47 (с, 9H).

Стадия 2. Получение 2-хлор-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)пиридин-3-амина



Смесь *трет*-бутил(2-хлор-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)пиридин-3-ил)карбамата (0,800 г, 2,32 ммоль) в хлористоводородной кислоте в метаноле (3 мл, 4 М) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток выливали в воду (10 мл) и доводили рН до 8 с помощью водного гидроксида натрия (5 мл, 2 М). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали *в вакууме с получением* указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,550 г, выход 97%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7,57 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 6,92 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 2,77-2,61 (м, 2H), 2,46-2,39 (м, 2H), 2,29-2,13 (м, 2H).

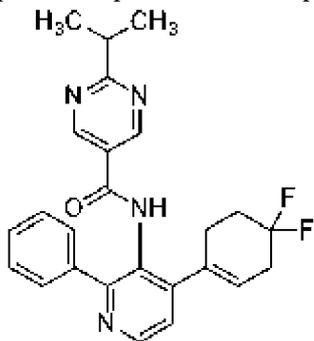
Стадия 3. Получение *N*-(2-хлор-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



К смеси 2-хлор-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)пиридин-3-амина (0,100 г, 0,355 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,0679 г, 0,408 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиримидин-1-ия йодида (0,136 г, 0,533 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,183 г, 1,42 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч, а затем добавляли водный гидроксид натрия (2 мл, 2 М). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток выливали в воду (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью флэш-

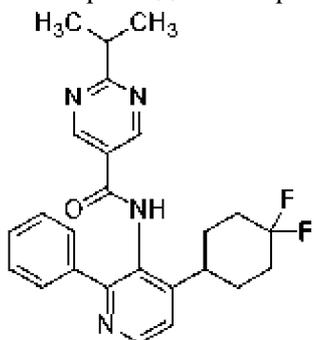
хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 50% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,100 г, выход 72%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,54 (с, 1H), 9,16 (с, 2H), 8,37 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,43 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 5,69 (с, 1H), 3,31-3,18 (м, 1H), 2,62 (т,  $J=14,6$  Гц, 2H), 2,56-2,51 (м, 2H), 2,18-2,02 (м, 2H), 1,32 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Стадия 4. Получение *N*-(4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенилпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



К смеси *N*-(2-хлор-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида (0,100 г, 0,254 ммоль), фенилбороновой кислоты (0,0465 г, 0,381 ммоль) и карбоната калия (0,105 г, 0,763 ммоль) в диоксане (1,5 мл) и воде (0,3 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,0186 г, 0,0254 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 20% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0800 г, выход 72%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,84 (с, 2H), 8,57 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,51 (с, 2H), 7,46-7,37 (м, 4H), 7,19 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 5,61 (с, 1H), 3,27 (тд,  $J=6,8$ , 13,6 Гц, 1H), 2,78-2,48 (м, 4H), 2,14 (тт,  $J=6,4$ , 13,6 Гц, 2H), 1,36 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

Стадия 5. Получение *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-фенилпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида

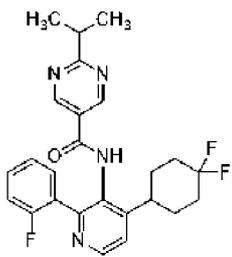
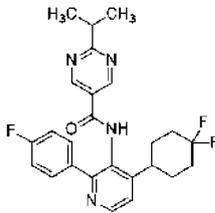


К смеси *N*-(4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-2-фенилпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида (0,0800 г, 0,184 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (0,0800 г, 10 вес.%) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°C в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм) в течение 12 ч.

Реакционную смесь фильтровали через целит. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 34-64% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,00620 г, выход 8%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,92 (с, 2H), 8,61 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,50 (д,  $J=4,0$  Гц, 2H), 7,42 (д,  $J=3,2$  Гц, 3H), 7,34 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 3,30 (дт,  $J=13,8$ , 6,8 Гц, 1H), 2,88-2,73 (м, 1H), 2,33-2,18 (м, 2H), 2,14-1,97 (м, 2H), 1,89-1,73 (м, 4H), 1,38 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  437,3 (M+1).

### Пример 208

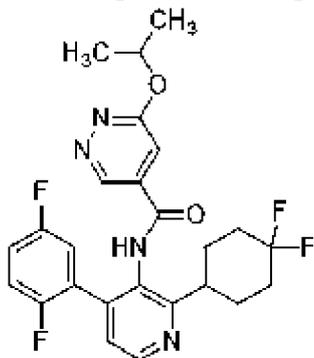
Аналогично тому, как описано в примере 207, используя соответствующим образом замещенные исходные материалы и промежуточные продукты, были получены следующие соединения:

№ примера	Структура	Выход	МС (ИЭР+) $m/z$	$^1\text{H}$ -ЯМР
208	 <p><i>N</i>-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	24%	455,3 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 8,94 (с, 2H), 8,69 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,72 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,59 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,31-7,28 (м, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 3,30 (дт, $J=13,6$ , 6,8 Гц, 1H), 2,92-2,76 (м, 1H), 2,26 (д, $J=2,8$ Гц, 2H), 2,05 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 1,93-1,69 (м, 4H), 1,44-1,34 (м, 6H)
209	 <p><i>N</i>-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	63%	455,2 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$ ) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 9,03 (с, 2H), 8,58 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=8,8$ , 5,6 Гц, 2H), 7,47 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,23 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,21 (дт, $J=13,6$ , 6,8 Гц, 1H), 3,07-2,93 (м, 1H), 2,11-1,83

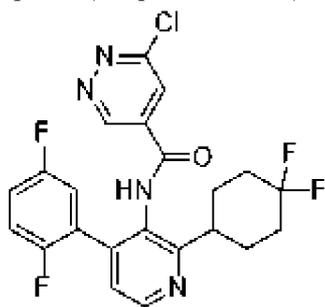
				(м, 6H), 1,76-1,65 (м, 2H), 1,30 (д, $J=6,8$ Гц, 6H)
--	--	--	--	--

Пример 210

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-изопропоксипиридазин-4-карбоксамида

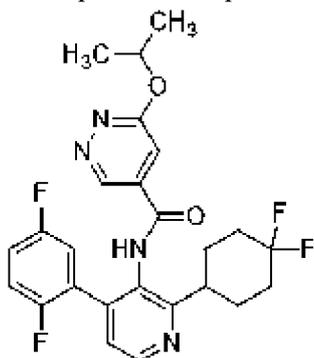


Стадия 1. Получение 6-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиридазин-4-карбоксамида



Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,0700 г, 32%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,65 (с, 1H), 9,36 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,65 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,08 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,40-7,20 (м, 4H), 3,22-3,16 (м, 1H), 2,15-2,01 (м, 3H), 1,96-1,75 (м, 5H).

Стадия 2. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-изопропоксипиридазин-4-карбоксамида

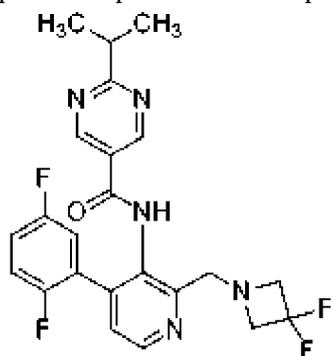


К смеси 6-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-

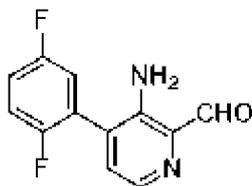
ил)пиридазин-4-карбоксамида (0,0600 г, 0,129 ммоль) в изопропанол (1 мл) добавляли карбонат цезия (0,126 г, 0,387 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 36 ч в атмосфере азота. Смесь разводили *N,N*-диметилформамидом (1 мл) и этилацетатом (10 мл). Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 50-75% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0228 г, выход 35%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,98 (с, 1H), 8,71 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,63 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,23 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,19-7,04 (м, 4H), 5,63 (тд, *J*=6,4, 12,4 Гц, 1H), 3,02-2,90 (м, 1H), 2,33-2,10 (м, 4H), 1,99-1,90 (м, 2H), 1,87-1,71 (м, 2H), 1,44 (д, *J*=6,4 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 489,2 (M+1).

#### Пример 211

Синтез *N*-(2-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



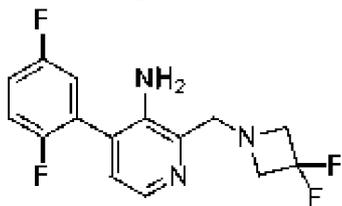
#### Стадия 1. Получение 3-амино-4-(2,5-дифторфенил)пиколинальдегида



К раствору 2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)-3-нитропиридина (1,00 г, 3,70 ммоль) в диметилформамиде (15 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,270 г, 0,369 ммоль), триэтилсилан (1,30 г, 11,1 ммоль) и триэтиламин (1,10 г, 10,8 ммоль) при 25°C в атмосфере аргона. Суспензию дегазировали и продували монооксидом углерода три раза. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере монооксида углерода (50 фунт/кв. дюйм). Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разводили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 35-50% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,220 г, выход 17%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,98 (с, 1H), 8,10 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 7,41-7,30 (м, 4H), 6,95 (с, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 235,1 (M+1).

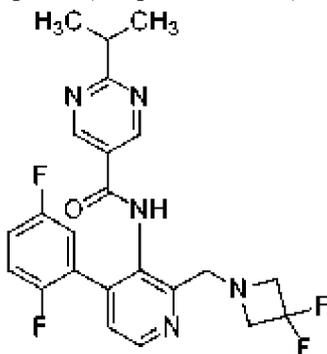
#### Стадия 2. Получение 2-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-4-(2,5-

дифторфенил)пиридин-3-амина



Раствор 3-амино-4-(2,5-дифторфенил)пиколинальдегида (0,150 г, 0,429 ммоль, чистота 67%), 3,3-дифторазетидина гидрохлорида (0,0830 г, 0,640 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,111 г, 0,858 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,455 г, 2,15 ммоль). Готовую смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разводили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (15 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 10-40% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,100 г, выход 69%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,84 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,32-7,12 (м, 3H), 7,07 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,67 (т, *J*=12,0 Гц, 4H); MS (ИЭР+) *m/z* 312,1 (M+1).

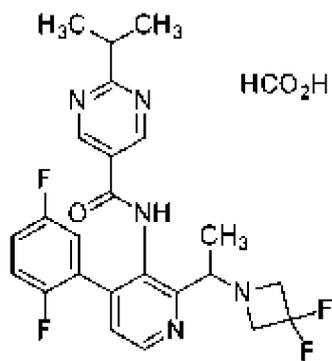
Стадия 3. Получение *N*-(2-((3,3-дифторазетидин-1-ил)метил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



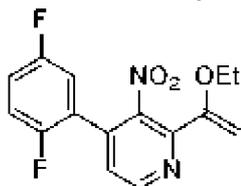
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде серого твердого вещества (0,00270 г, выход 6%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,47-10,36 (м, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,61 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,46 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,31-7,21 (м, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,70 (т, *J*=12,4 Гц, 4H), 3,20 (тд, *J*=6,8, 13,6 Гц, 1H), 1,29 (д, *J*=6,8 Гц, 6H); MS (ИЭР+) *m/z* 460,3 (M+1).

Пример 212 и пример 213

Синтез *N*-(2-(1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидформатной соли P1 и P2 /

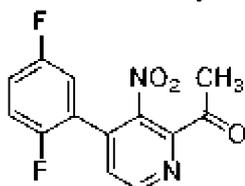


Стадия 1. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-2-(1-этоксивинил)-3-нитропиридина



К раствору 2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)-3-нитропиридина (2,00 г, 7,39 ммоль) в диметилформамиде (100 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (5,13 г, 14,2 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (1,08 г, 1,48 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. К реакционной смеси добавляли насыщенный фторид калия (20 мл). Затем смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде черного твердого вещества (3,10 г, неочищенного): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,15 (т, J=6,0 Гц, 2H), 7,01 (т, J=6,8 Гц, 1H), 5,23 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,58 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,90 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,30 (т, J=7,2 Гц, 3H).

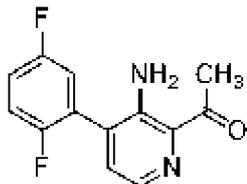
Стадия 2. Получение 1-(4-(2,5-дифторфенил)-3-нитропиридин-2-ил)этан-1-она



К раствору 4-(2,5-дифторфенил)-2-(1-этоксивинил)-3-нитропиридина (3,10 г, 10,1 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли хлористоводородную кислоту (12 М, 10 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. pH довели до 7 насыщенным бикарбонатом натрия. К смеси добавляли воду (10 мл), затем смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-20% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,10 г, выход 39%): <sup>1</sup>H ЯМР (400

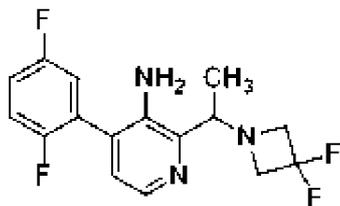
МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,83 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,58 (дд,  $J=4,8, 0,8$  Гц, 1H), 7,21-7,14 (м, 2H), 7,02 (тдд,  $J=7,6, 5,6, 1,6$  Гц, 1H), 2,79 (с, 3H).

Стадия 3. Получение 1-(3-амино-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)этан-1-она



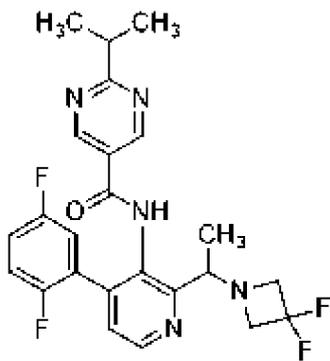
К раствору 1-(4-(2,5-дифторфенил)-3-нитропиридин-2-ил)этан-1-она (1,10 г, 3,95 ммоль) в этаноле (100 мл) и воде (10 мл) добавляли железный порошок (5,96 г, 107 ммоль) и уксусную кислоту (14,3 г, 237 ммоль). Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды полученную смесь фильтровали через целит. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-25% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,700 г, выход 57%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,17-7,11 (м, 2H), 7,07 (ддд,  $J=3,2, 5,2, 8,4$  Гц, 1H), 6,32 (с, 2H), 2,76 (с, 3H).

Стадия 4. Получение 2-(1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амин



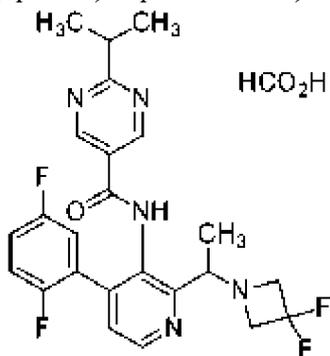
К раствору 1-(3-амино-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)этан-1-она (0,600 г, 2,42 ммоль) в 1,2-дихлорэтаноле (10 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,625 г, 4,83 ммоль) и 3,3-дифторазетидина гидрохлорид (0,470 г, 3,63 ммоль) и смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Добавляли триацетоксиборогидрид натрия (2,56 г, 12,1 ммоль) и смесь перемешивали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. К смеси добавляли воду (10 мл), затем ее экстрагировали этилацетатом ( $3 \times 20$  мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором ( $3 \times 10$  мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-40% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,320 г, выход 41%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,94 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,23-7,05 (м, 3H), 6,95 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 5,64-4,83 (м, 2H), 3,90 (квартет,  $J=6,8$  Гц, 1H), 3,74-3,61 (м, 2H), 3,61-3,48 (м, 2H), 1,41 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H).

Стадия 5. Получение *N*-(2-(1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,0500 г, выход 15%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,47 (с, 1H), 8,96 (с, 2H), 8,66 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,44 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 7,33-7,24 (м, 2H), 4,11 (квартет,  $J=6,4$  Гц, 1H), 3,71-3,48 (м, 4H), 3,26-3,15 (м, 1H), 1,29 (д,  $J=7,2$  Гц, 6H), 1,25 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H).

Стадия 6. Получение (*R*) и (*S*)-*N*-(2-(1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидформиатной соли

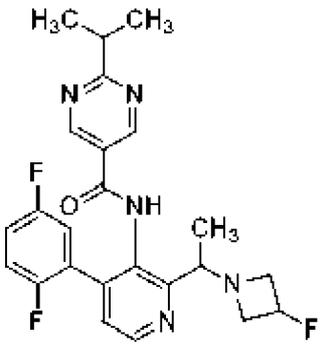


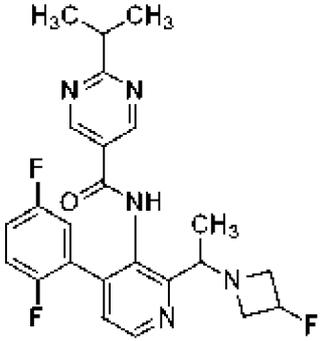
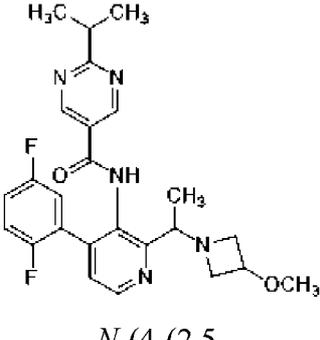
*N*-(2-(1-(3,3-дифторазетидин-1-ил)этил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,0750 г, 0,158 ммоль) очищали с помощью хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм  $\times$  30 мм, 5  $\mu\text{m}$ ), элюируя с помощью 15% изопропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии, с получением пика 1 (время удерживания=0,883 мин) в виде бесцветного твердого вещества (0,0200 г, выход 14%, э. и. 99%). Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 10-40% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0106 г, выход 14%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,50 (с, 0,5H), 8,96 (с, 2H), 8,65 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,47 (с, 0,42H), 7,43 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,40-7,20 (м, 3H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,69-3,49 (м, 4H), 3,20 (дт,  $J=13,6, 6,8$  Гц, 1H), 1,29 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H), 1,24 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  474,2 (M+1).

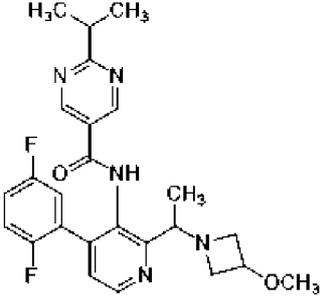
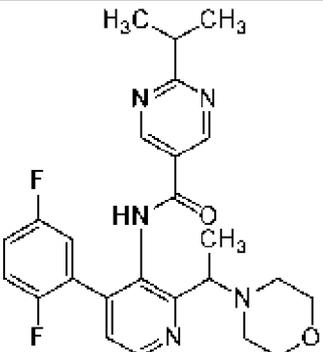
Пик 2 (время удерживания=0,979) получали как бесцветное твердое вещество (0,0250 г, э. и. 96%). Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 10-40% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с

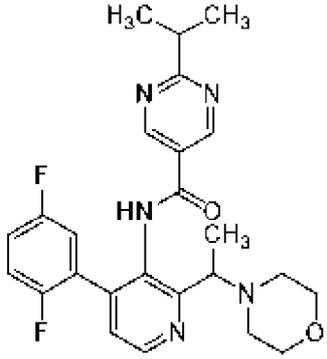
получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0115 г, выход 15%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,48 (с, 0,5H), 8,96 (с, 2H), 8,65 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,36 (с, 0,1H), 7,43 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,40-7,23 (м, 3H), 4,10 (q,  $J=6,4$  Гц, 1H), 3,68-3,49 (м, 4H), 3,20 (дт,  $J=13,8, 8,0$  Гц, 1H), 1,28 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H), 1,24 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  474,3 (M+1).

Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов, промежуточных соединений и условий хирального разделения, получали следующие соединения:

№ примера	Структура Название	Количество Выход, э. и. %	Условие	$^1\text{H}$ ЯМР, МС (ИЭР+), ВУ
214	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(1-(3-фторэтил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P1</p>	0,013 г 18%, 100% э. и.	<p>колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 15% изопропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическ ом состоянии</p>	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ 11,53 (с, 1H), 9,03 (с, 2H), 8,46 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,08-6,95 (м, 2H), 5,39-5,18 (м, 1H), 3,96 (q, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,79-3,56 (м, 2H), 3,52-3,37 (м, 2H), 3,30 (тд, $J=6,8,$ 13,6 Гц, 1H), 1,39 (д, $J=6,8$ Гц, 6H), 1,31 (д, $J=6,8$ Гц, 3H); МС (ИЭР+) $m/z$ 456,2 (M+1); $R_t=0,971$ мин

215	 <p style="text-align: center;">N-(4-(2,5- дифторфенил)-2-(1-(3- фторазетидин-1- ил)этил)пиридин-3-ил)- 2- изопропилпиримидин- 5-карбоксамид P2</p>	0,0178 г 43%, 97,9% э. и.		<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11,52 (с, 1H), 9,03 (с, 2H), 8,46 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 7,07-6,96 (м, 2H), 5,40-5,17 (м, 1H), 3,97 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,82-3,55 (м, 2H), 3,52-3,37 (м, 2H), 3,30 (дт, J=14,0, 6,8 Гц, 1H), 1,39 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,31 (д, J=6,8 Гц, 3H); МС (ИЭР+) m/z 456,2 (M+1), ВУ <sub>1</sub> 1,164 мин
216	 <p style="text-align: center;">N-(4-(2,5- дифторфенил)-2-(1-(3- метоксиазетидин-1- ил)этил)пиридин-3-ил)- 2- изопропилпиримидин- 5-карбоксамид P1</p>	0,010 г 14%, 98% э. и.	колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 15% изопропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическ ом состоянии	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 12,25-11,78 (м, 1H), 9,06 (с, 2H), 8,44 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,25 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 7,08-7,01 (м, 1H), 7,01-6,94 (м, 1H), 4,21-4,16 (м, 1H), 3,95-3,90 (м, 1H), 3,70-3,67 (м, 1H), 3,56-3,53 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,33-3,25 (м, 1H), 3,23-3,11 (м,

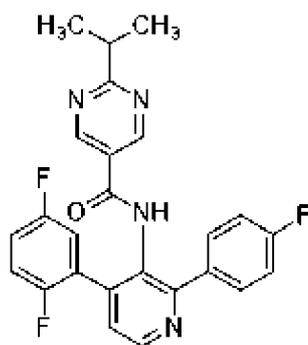
				<p>2H), 1,39 (д, <math>J=6,8</math> Гц, 6H), 1,28 (д, <math>J=6,8</math> Гц, 3H); МС (ИЭР+) <math>m/z</math> 468,0 (M+1); <math>R_t=1,334</math> мин</p>
217	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(1-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P2</p>	0,030 г 42%, 93% э. и.		<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 12,12-12,00 (м, 1H), 9,07 (с, 2H), 8,44 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,25 (д, <math>J=5,2</math> Гц, 1H), 7,15-7,06 (м, 1H), 7,08-7,02 (м, 1H), 7,01-6,95 (м, 1H), 4,21-4,16 (м, 1H), 3,95-3,89 (м, 1H), 3,73-3,64 (м, 1H), 3,58-3,50 (м, 1H), 3,35 (с, 3H), 3,33-3,25 (м, 1H), 3,24-3,13 (м, 2H), 1,39 (д, <math>J=6,8</math> Гц, 6H), 1,28 (д, <math>J=6,8</math> Гц, 3H); МС (ИЭР+) <math>m/z</math> 468,0 (M+1); ВУ=1,480 мин</p>
218		0,013 г 34%, э. и. 99%	<p>колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 25%</p>	<p><math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 11,56-11,32 (м, 1H), 9,04 (с, 2H), 8,50 (д, <math>J=5,2</math> Гц, 1H), 7,26-7,24 (м, 1H), 7,18-7,11 (м,</p>

	<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(1-морфолиноэтил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>		<p>изопропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p><sup>1</sup>H), 7,06-6,96 (м, 2H), 3,96-3,89 (м, 1H), 3,87-3,74 (м, 4H), 3,33-3,26 (м, 1H), 2,69-2,60 (м, 2H), 2,57-2,48 (м, 2H), 1,45 (д, <i>J</i>=6,8 Гц, 3H), 1,38 (д, <i>J</i>=6,8 Гц, 6H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 468,0 (M+1); ВУ=1,192 мин</p>
219	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(1-(3-метоксиазетидин-1-ил)этил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>0,030 г 33%, э. и. 99%</p>	<p><sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 11,57-11,18 (м, 1H), 9,05 (с, 2H), 8,51 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,30-7,27 (м, 1H), 7,21-7,08 (м, 1H), 7,07-6,93 (м, 2H), 4,08-3,94 (м, 1H), 3,92-3,71 (м, 4H), 3,32-3,25 (м, 1H), 2,88-2,62 (м, 2H), 2,62-2,39 (м, 2H), 1,46 (д, <i>J</i>=6,0 Гц, 3H), 1,37 (д, <i>J</i>=7,2 Гц, 6H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 468,0 (M+1); ВУ=1,324 мин</p>	

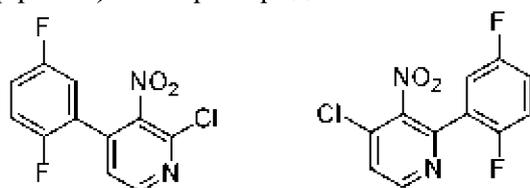
Пример 220

Синтез

*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

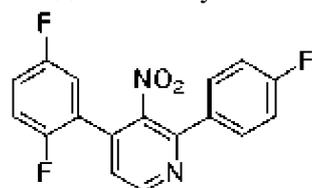


Стадия 1. Получение 2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)-3-нитропиридина и 4-хлор-2-(2,5-дифторфенил)-3-нитропиридина



К раствору 2,4-дихлор-3-нитропиридина (40,0 г, 207 ммоль), (2,5-дифторфенил)бороновой кислоты (32,7 г, 207 ммоль) и карбоната калия (85,9 г, 622 ммоль) в диоксане (600 мл) и воде (200 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (7,58 г, 10,4 ммоль) при 25°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 60°C в течение 45 мин. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили этилацетатом (200 мл). Смесь фильтровали и фильтрат промывали солевым раствором (3 × 200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя с помощью 0,1% муравьиной кислоты, а затем очищали заданной колоночной хроматографией с нормальной фазой, элюируя градиентом 1-15% этанола, что содержит 0,1% муравьиную кислоту в гексанах, с получением 2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)-3-нитропиридина в виде желтого твердого вещества (колонка: Welch Ultimate XB-CN 250 мм × 50 мм × 10 мкм) (21,9 г, выход 19%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,78 (дд, J=5,2, 2,0 Гц, 1H), 7,88-7,79 (м, 1H), 7,39-7,19 (м, 3H). Незначительный побочный продукт 4-хлор-2-(2,5-дифторфенил)-3-нитропиридин получали в виде желтого твердого вещества (5,30 г, выход 5%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,66 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=5,2, 0,8 Гц, 1H), 7,38-7,26 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 1H).

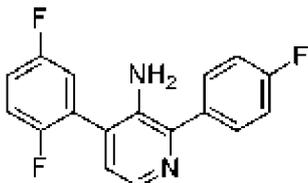
Стадия 2. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-3-нитропиридина



К раствору 2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)-3-нитропиридина (0,217 г, 0,802 ммоль), (4-фторфенил)бороновой кислоты (0,169 г, 1,21 ммоль) и карбоната калия (0,334 г, 2,42 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) добавляли [1,1'-

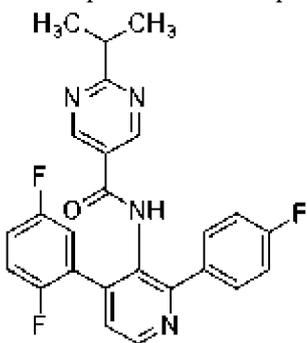
бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,0598 г, 0,0817 ммоль) при 25°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-22% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,260 г, выход 80%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,00 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,78 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,62 (дд,  $J=8,8, 5,2$  Гц, 2H), 7,52-7,43 (м, 3H), 7,42-7,33 (м, 2H).

Стадия 3. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)пиридин-3-амина



К раствору 4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)-3-нитропиридина (0,100 г, 0,303 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (20 мг, 10 вес.%) при 25°C в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и продували водородом три раза. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм, баллон). После завершения реакции полученную смесь фильтровали через целит. Осадок на фильтре промывали метанолом (20 мл). Фильтрат концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0900 г, выход 94%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,98 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,70 (дд,  $J=8,8, 5,6$  Гц, 2H), 7,46-7,38 (м, 1H), 7,37-7,27 (м, 4H), 7,03 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 4,69-4,61 (м, 2H).

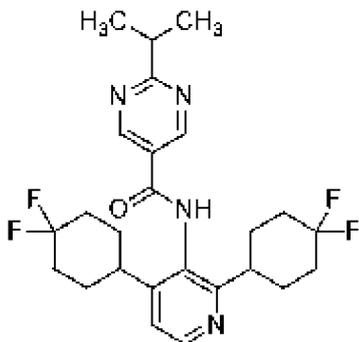
Стадия 4. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



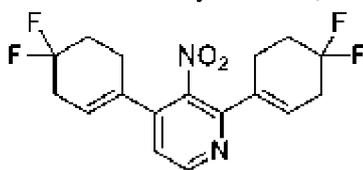
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,0400 г, выход 23%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,50 (с, 1H), 8,81 (с, 2H), 8,76 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 2H), 7,55 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,38 (тд,  $J=9,6, 4,4$  Гц, 1H), 7,34-7,23 (м, 4H), 3,16 (дт,  $J=13,6, 6,8$  Гц, 1H), 1,25 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  449,1 (M+1).

## Пример 221

Синтез *N*-(2,4-бис(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида

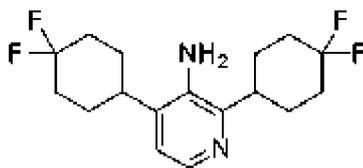


Стадия 1. Получение 2,4-бис(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-3-нитропиридина



К раствору 2,4-дихлор-3-нитропиридина (0,100 г, 0,518 ммоль), 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,253 г, 1,04 ммоль) и карбоната калия (0,179 г, 1,30 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,0379 г, 0,0518 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали над целитом. Фильтрат концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 9-33% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,0700 г, выход 35%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,62 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,15 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 5,85-5,78 (м, 1H), 5,66 (с, 1H), 2,81-2,74 (м, 3H), 2,68 (т, *J*=14,0 Гц, 6H), 2,61-2,52 (м, 3H), 2,26-2,10 (м, 6H).

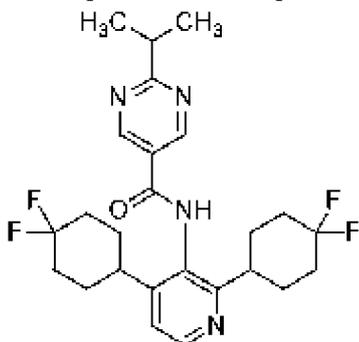
Стадия 2. Получение 2,4-бис(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-амина



К раствору 2,4-бис(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-3-нитропиридина (0,0700 г, 0,196 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (0,0350 г, 10 вес.%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и продували водородом 3 раза. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм, баллон) при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целина и фильтрат концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,0600 г, неочищенного): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,85 (д, *J*=6,0 Гц, 1H), 7,55 (д,

$J=5,6$  Гц, 1H), 3,40-3,41 (м, 1H), 3,09-3,03 (т,  $J=12,0$  Гц, 1H), 2,32-2,09 (м, 6H), 2,06-1,95 (м, 8H), 1,83-1,68 (м, 2H).

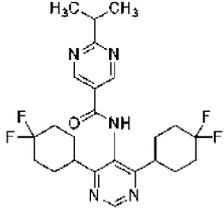
Стадия 3. Получение *N*-(2,4-бис(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



Аналогичным способом, как описано в других примерах, раскрытых в данном документе (например, пример 186, стадия 1), с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,00950 г, выход 16%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,3 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 9,26 (с, 2H), 8,46 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,30 (дд,  $J=4,8, 2,8$  Гц, 1H), 3,26 (дт,  $J=13,6, 6,8$  Гц, 1H), 3,14-3,01 (м, 1H), 2,98-2,85 (м, 1H), 2,12-1,96 (м, 5H), 1,95-1,70 (м, 9H), 1,69-1,55 (м, 2H), 1,34 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  479,3 (M+1).

#### Пример 222

Аналогичным способом, как описано в других примерах, раскрытых в данном документе (например, пример 221), с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

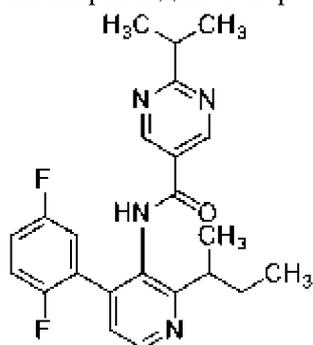
№ примера	Структура Название	Выход	МС (ИЭР+) $m/z$	$^1\text{H}$ -ЯМР
222	 <i>N</i> -(4,6-бис(4,4-дифторциклогексил)-пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид	48%	480,3 (M+1)	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,46 (с, 1H), 9,28 (с, 2H), 9,05 (с, 1H), 3,30-3,23 (м, 1H), 3,19-3,06 (м, 2H), 2,11-1,75 (м, 16H), 1,35 (д, $J=6,8$ Гц, 6H)

#### Пример 223

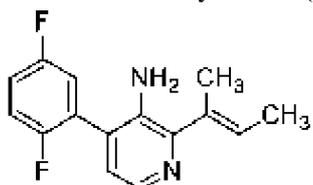
Синтез

*N*-(2-(втор-бутил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-

изопропилпиримидин-5-карбоксамид

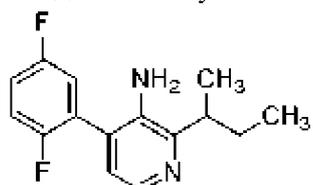


Стадия 1. Получение (*E*)-2-(бут-2-ен-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина



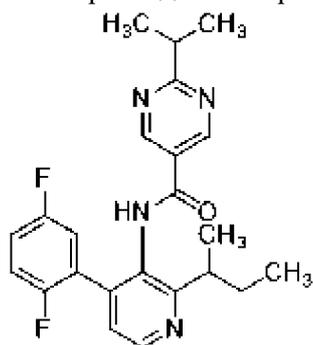
К раствору 2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина (0,120 г, 0,499 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) добавляли (*Z*)-2-(бут-2-ен-2-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,0908 г, 0,499 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,0365 г, 0,0499 ммоль) и карбонат калия (0,207 г, 1,50 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-24% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,0900 г, выход 69%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,06 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,21-7,07 (м, 3H), 6,90 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 5,86 (дк, *J*=1,2, 6,8 Гц, 1H), 3,87 (с, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,86 (д, *J*=6,8 Гц, 1H).

Стадия 2. Получение 2-(втор-бутил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина



К раствору (*E*)-2-(бут-2-ен-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина (0,0900 г, 0,346 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (0,0700 г, 10 вес.%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали в вакууме и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм, баллон) при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,0700 г, выход 77%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 2H), 6,88 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 3,68 (с, 2H), 2,84 (секстет, *J*=6,8 Гц, 1H), 1,99-1,85 (м, 1H), 1,68 (д квинтет, *J*=14,0, 7,2 Гц, 1H), 1,33 (д, *J*=6,8 Гц, 3H), 0,94 (т, *J*=7,2 Гц, 3H).

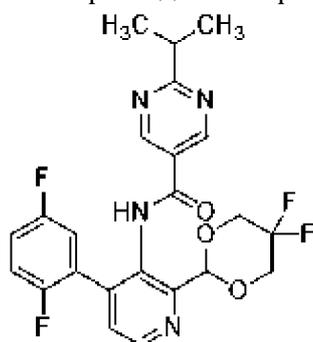
Стадия 3. Получение *N*-(2-(втор-бутил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



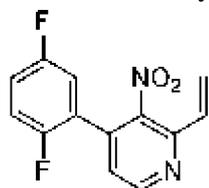
Аналогичным способом, как описано в других примерах, раскрытых в данном документе (например, пример 186, стадия 1), с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,0402 г, выход 36%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,35 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,63 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,39-7,31 (м, 2H), 7,30-7,21 (м, 2H), 3,26-3,07 (м, 2H), 1,84-1,67 (м, 1H), 1,62-1,44 (м, 1H), 1,27 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H), 1,18 (д,  $J=5,6$  Гц, 3H), 0,75 (т,  $J=6,8$  Гц, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  411,2 (M+1).

Пример 224

Синтез *N*-(2-(5,5-дифтор-1,3-диоксан-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



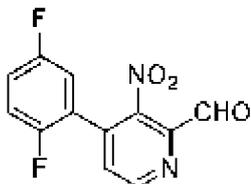
Стадия 1. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-3-нитро-2-винилпиридина



К раствору 2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)-3-нитропиридина (3,00 г, 11,1 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (0,81 г, 1,10 ммоль) и карбоната калия (4,60 г, 33,3 ммоль) в диоксане (40 мл) и воде (10 мл) в атмосфере азота добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (8,54 г, 55,4 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до 25°C и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 35-50% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в

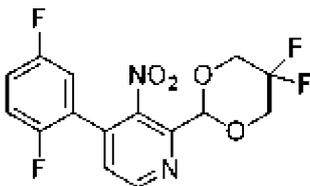
виде желтого масла (1,30 г, выход 42%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,92 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,68 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,52-7,40 (м, 3H), 6,83 (дд,  $J=16,6, 10,4$  Гц, 1H), 6,61 (дд,  $J=16,4, 2,0$  Гц, 1H), 5,81 (дд,  $J=10,4, 2,0$  Гц, 1H); МС (ИЭР+)  $m/z$  263,1 (M+1).

Стадия 2. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-3-нитропиколинальдегида



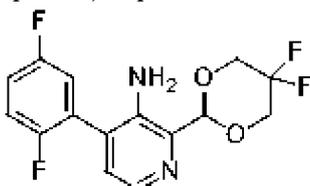
Раствор 4-(2,5-дифторфенил)-3-нитро-2-винилпиридина (1,30 г, 4,96 ммоль) в дихлорметане (45 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  обрабатывали озоном в течение 15 мин. Избыток озона удаляли продувкой азотом. Трифенилфосфин (3,90 г, 14,8 ммоль) добавляли при  $-78^\circ\text{C}$ . Смесь нагревали до  $25^\circ\text{C}$  и перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 60-75% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,550 г, выход 38%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,03 (с, 1H), 9,15 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,09 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,45-7,38 (м, 1H).

Стадия 3. Получение 2-(5,5-дифтор-1,3-диоксан-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-нитропиридина



Раствор 4-(2,5-дифторфенил)-3-нитропиколинальдегида (0,0500 г, 0,189 ммоль), 2,2-дифторпропан-1,3-диола (0,0220 г, 0,196 ммоль) и *para*-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (0,00400 г, 0,0189 ммоль) в толуоле (1 мл) перемешивали при  $110^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. Смесь концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,0600 г, неочищенного):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,48-7,45 (м, 3H), 7,12-7,10 (м, 2H), 6,23-6,20 (м, 1H), 4,31-4,25 (м, 2H), 3,63-3,56 (м, 2H); МС (ИЭР+)  $m/z$  359,1 (M+1).

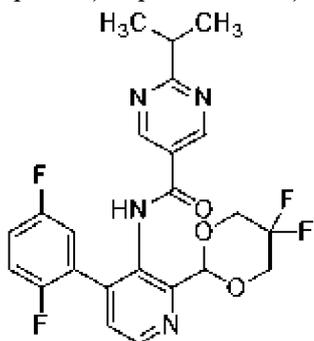
Стадия 4. Получение 2-(5,5-дифтор-1,3-диоксан-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амин



К раствору 2-(5,5-дифтор-1,3-диоксан-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-нитропиридина (0,0600 г, 0,167 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (0,0600 г, 10 вес.%) при  $25^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и продували водородом три раза. Смесь перемешивали при  $25^\circ\text{C}$  в течение 12 ч в атмосфере водорода

(15 фунт/кв. дюйм, баллон). Полученную смесь фильтровали через *целит*. Осадок на фильтре промывали метанолом (20 мл). Фильтрат концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,0500 г, выход 81%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,48-7,42 (м, 3H), 7,12-7,10 (м, 2H), 5,99 (с, 1H), 4,38-4,36 (м, 2H), 3,63-3,56 (м, 2H); МС (ИЭР+)  $m/z$  329,1 (M+1).

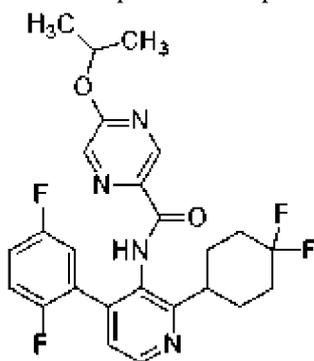
Стадия 5. Получение *N*-(2-(5,5-дифтор-1,3-диоксан-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксоамида



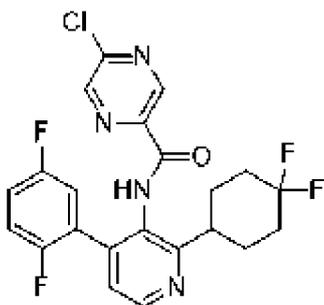
Аналогичным способом, как описано в других примерах, раскрытых в данном документе (например, пример 186, стадия 1), с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,00750 г, выход 9%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,27 (с, 1H), 8,98 (с, 2H), 8,68 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,61 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,33-7,24 (м, 2H), 6,01 (с, 1H), 4,26 (с, 2H), 4,24-4,13 (м, 2H), 3,23 -3,15 (м, 1H), 1,28 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  477,3 (M+1).

Пример 225

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-изопропоксипиразин-2-карбоксоамида

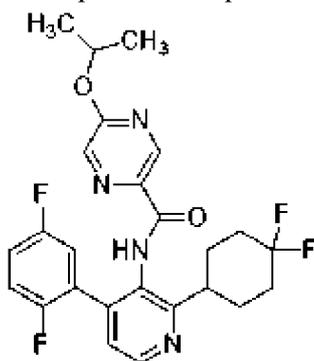


Стадия 1. Получение 5-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиразин-2-карбоксоамида



Аналогичным способом, как описано в других примерах, раскрытых в данном документе (например, пример 186, стадия 1), с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,0900 г, выход 47%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,61 (с, 1H), 8,93 (дд,  $J=5,6, 1,2$  Гц, 2H), 8,61 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,36 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,32-7,25 (м, 2H), 7,23 (дд,  $J=7,6, 4,0$  Гц, 1H), 3,19-3,01 (м, 1H), 2,08-2,05 (м, 2H) 1,92-1,76 (м, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  465,2, 467,2 (M+1).

Стадия 2. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-изопропоксипиазин-2-карбоксамида



Раствор 5-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиазин-2-карбоксамида (0,0200 г, 0,0430 ммоль) и карбоната цезия (0,0420 г, 0,129 ммоль) в изопропанол (0,785 г, 0,0130 ммоль) перемешивали при 80°C в течение 12 ч. Смесь охлаждали до 25°C и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 56-86% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,00730 г, выход 34%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,28 (с, 1H), 8,66 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 8,59 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,29 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 7,34 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,29 (тд,  $J=9,2, 4,4$  Гц, 2H), 7,24-7,16 (м, 1H), 5,34-5,28 (м, 1H), 3,15-3,06 (м, 1H), 2,08-2,07 (м, 2H), 1,92-1,73 (м, 6H), 1,35 (д,  $J=6,0$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  489,3 (M+1).

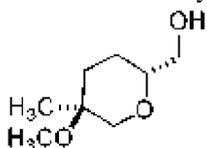
Пример 226 и пример 227

Синтез транс-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-метокси-5-метилтетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамида P1 и P2 /



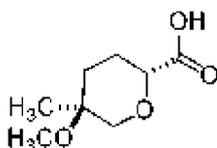
(2 × 20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 50% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,520 г, выход 49%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,39-7,32 (м, 4H), 7,32-7,28 (м, 1H), 4,65-4,50 (м, 2H), 3,70 (дд,  $J=10,8$ , 2,4 Гц, 1H), 3,58-3,48 (м, 2H), 3,47-3,41 (м, 1H), 3,30 (д,  $J=10,8$  Гц, 1H), 3,26 (с, 3H), 1,97-1,89 (м, 1H), 1,68-1,61 (м, 1H), 1,58-1,54 (м, 1H), 1,49-1,38 (м, 1H), 1,30 (с, 3H).

Стадия 3. Получение (транс-5-метокси-5-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанола



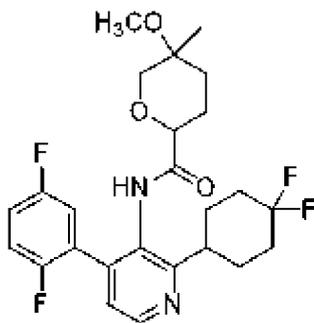
К смеси *транс*-2-((бензилокси)метил)-5-метокси-5-метилтетрагидро-2H-пирана (0,520 г, 2,08 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли палладий на активном угле (0,500 г, чистота 10 вес.%) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°C в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм, баллон) в течение 72 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,330 г, 2,06 ммоль, выход 99%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,71-3,60 (м, 2H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,47-3,39 (м, 1H), 3,34-3,28 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 2,03 (дд,  $J=4,4$ , 7,6 Гц, 1H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,67-1,53 (м, 2H), 1,51-1,37 (м, 1H), 1,29 (с, 3H).

Стадия 4. Получение транс-5-метокси-5-метилтетрагидро-2H-пиран-2-карбоновой кислоты



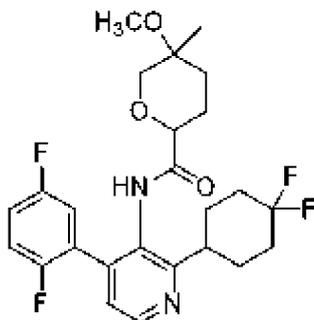
К смеси (*транс*-5-метокси-5-метилтетрагидро-2H-пиран-2-ил)метанола (0,180 г, 1,12 ммоль), бромида натрия (0,0231 г, 0,224 ммоль) и насыщенного бикарбоната натрия (2,2 мл) в ацетоне (7,5 мл) добавляли 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-N-оксил (0,0353 г, 0,224 ммоль) и 1,3,5-трихлор-1,3,5-триазиан-2,4,6-трион (0,522 г, 2,25 ммоль) в атмосфере азота при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили изопропиловым спиртом (1 мл). После фильтрации через слой целита осадок на фильтре промывали дихлорметаном (30 мл). Фильтрат промывали хлористоводородной кислотой (1 M, 2 мл) и соевым раствором (3 × 30 мл). Полученный раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,120 г, выход 61%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,69 (с, 1H), 4,06-3,95 (м, 1H), 3,53 (д,  $J=11,2$  Гц, 1H), 3,12 (с, 3H), 1,98-1,85 (м, 1H), 1,70-1,56 (м, 3H), 1,35-1,23 (м, 1H), 1,11 (с, 3H).

Стадия 5. Получение рац-транс-N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-метокси-5-метилтетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид



Аналогичным способом, как описано в других примерах, раскрытых в данном документе (например, пример 186, стадия 1), с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,150 г, выход 53%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,62 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,17-7,14 (м, 1H), 7,14-7,08 (м, 2H), 7,06-7,01 (м, 1H), 3,82 (дд,  $J=11,4$ , 2,8 Гц, 1H), 3,63 (дд,  $J=10,8$ , 2,0 Гц, 1H), 3,33 (д,  $J=10,8$  Гц, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,96 (т,  $J=12,0$ , 11,2 Гц, 1H), 2,31-2,19 (м, 2H), 2,17-2,07 (м, 2H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,92-1,84 (м, 3H), 1,83-1,73 (м, 1H), 1,61-1,53 (м, 1H), 1,21-1,19 (м, 3H), 1,18-1,06 (м, 1H).

Стадия 6. Получение (транс)-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-метокси-5-метилтетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамида P1 и P2 /



Транс-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-метокси-5-метилтетрагидро-2H-пиран-2-карбоксамид очищали с помощью хиральной СФХ, элюируя градиентом 5-40% метанола, содержащего 0,05% диэтиламина в диоксиде углерода (колонка: Chiralcel OJ-3 50 мм  $\times$  4,6 мм внутр. диам., 3 мкм). Два пика собирали, сушили при сниженном давлении и лиофилизировали.

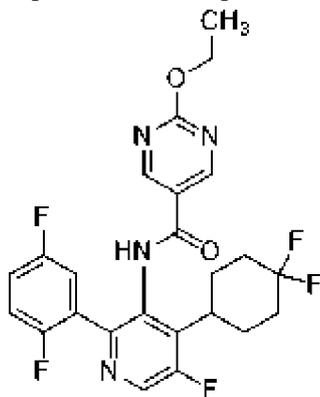
Пик 1 (время удерживания=0,634 мин): получали в виде бесцветного твердого вещества (0,0143 г, выход 8,96%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,62 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,18-7,09 (м, 3H), 7,06-7,01 (м, 1H), 3,82 (дд,  $J=11,2$ , 3,2 Гц, 1H), 3,63 (дд,  $J=10,8$ , 2,4 Гц, 1H), 3,33 (д,  $J=10,8$  Гц, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,96 (т,  $J=11,2$  Гц, 1H), 2,33-2,19 (м, 2H), 2,18-2,04 (м, 2H), 2,03-1,93 (м, 2H), 1,92-1,84 (м, 3H), 1,80 (тд,  $J=9,8$ , 4,4 Гц, 1H), 1,57-1,52 (м, 1H), 1,20 (с, 3H), 1,18-1,07 (м, 1H); МС (ИЭР+)  $m/z$  481,3 (M+1).

Пик 2 (время удерживания=0,725 мин): получали в виде белого твердого вещества (0,0198 г, выход 13%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,62 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,19-7,08 (м, 3H), 7,07-7,00 (м, 1H), 3,82 (дд,  $J=11,2$ , 2,8 Гц, 1H), 3,64 (дд,  $J=10,8$ , 2,4 Гц, 1H), 3,33

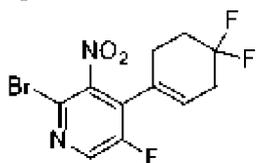
(д,  $J=11,2$  Гц, 1H), 3,25 (с, 3H), 2,96 (т,  $J=11,6$  Гц, 1H), 2,25 (дд,  $J=6,4, 3,2$  Гц, 2H), 2,19-2,05 (м, 2H), 2,04-1,93 (м, 2H), 1,93-1,84 (м, 3H), 1,83-1,72 (м, 1H), 1,62-1,57 (м, 1H), 1,20 (с, 3H), 1,17-1,06 (м, 1H); МС (ИЭР+)  $m/z$  481,3 (M+1).

#### Пример 228

Синтез *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)-5-фторпиридин-3-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамида

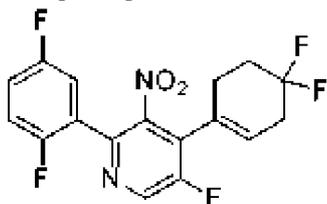


Стадия 1. Получение 2-бром-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-5-фтор-3-нитропиридина



К смеси 2,4-дибром-5-фтор-3-нитропиридина (0,500 г, 1,67 ммоль), 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,406 г, 1,67 ммоль) и карбоната калия (0,691 г, 5,00 ммоль) в диоксане (4,5 мл) и воде (0,9 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,122 г, 0,166 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в атмосфере азота в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 17% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,150 г, выход 27%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,42 (с, 1H), 5,80-5,69 (м, 1H), 2,77-2,63 (м, 2H), 2,62-2,53 (м, 2H), 2,17 (тт,  $J=13,6, 6,4$  Гц, 2H).

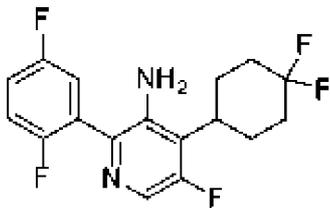
Стадия 2. Получение 4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-2-(2,5-дифторфенил)-5-фтор-3-нитропиридина



К смеси 2-бром-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-5-фтор-3-нитропиридина (0,150 г, 0,444 ммоль), (2,5-дифторфенил)бороновой кислоты (0,105 г, 0,667 ммоль) и карбоната

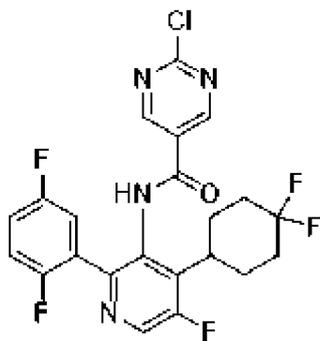
калия (0,184 г, 1,33 ммоль) в диоксане (1,5 мл) и воде (0,3 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,0325 г, 0,0445 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 90°C в атмосфере азота в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 33% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,120 г, выход 73%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75-8,72 (м, 1H), 7,28-7,24 (м, 1H), 7,21-7,08 (м, 2H), 5,68 (с, 1H), 2,72-2,64 (м, 4H), 2,24 (тт, *J*=13,6, 6,8 Гц, 2H).

Стадия 3. Получение 4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)-5-фторпиридин-3-амин



К смеси 4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-2-(2,5-дифторфенил)-5-фтор-3-нитропиридина (0,120 г, 0,324 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли палладий на активном угле (0,100 г, чистота 10 вес.%) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°C в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм, баллон) в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,100 г, выход 90%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,97 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,21-7,09 (м, 3H), 3,82 (с, 2H), 2,82-2,70 (м, 1H), 2,34-2,23 (м, 4H), 1,94-1,75 (м, 4H).

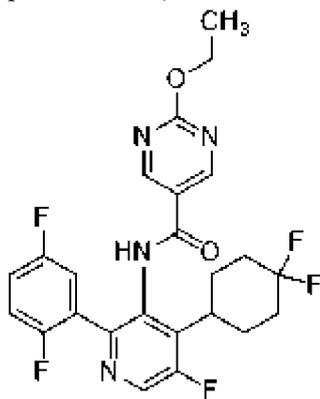
Стадия 4. Получение 2-хлор-N-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)-5-фторпиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида



Аналогичным способом, как описано в других примерах, раскрытых в данном документе (например, пример 186, стадия 1), с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (0,045 г, выход 32%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,93 (с, 2H), 8,58 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,85 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,25 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,16-7,09 (м, 2H), 2,81 (т, *J*=12,4 Гц, 1H), 2,39-2,17 (м, 4H), 1,98 (д, *J*=12,4 Гц, 2H), 1,83-1,63 (м, 2H).

Стадия 5. Получение N-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)-5-

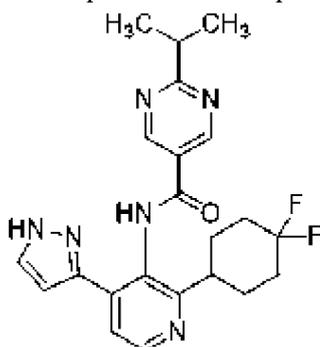
фторпиридин-3-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамида



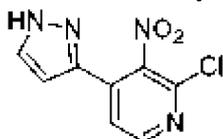
К смеси 2-хлор-*N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)-5-фторпиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (0,0300 г, 0,0621 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли карбонат цезия (0,0607 г, 0,186 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 45-75% ацетонитрила в воде, что содержит 0,1% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0183 г, выход 38%, чистота 95%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,84 (с, 2H), 8,55 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,69 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 7,17-7,05 (м, 2H), 4,52 (к, *J*=7,2 Гц, 2H), 2,84 (т, *J*=12,4 Гц, 1H), 2,36-2,18 (м, 4H), 2,01-1,98 (м, 2H), 1,82-1,62 (м, 2H), 1,46 (т, *J*=7,2 Гц, 3H); (ИЭР+) *m/z* 493,2 (M+1).

Пример 229

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



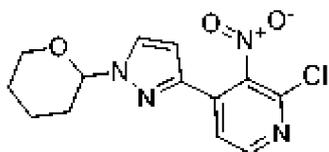
Стадия 1. Получение 2-хлор-3-нитро-4-(1H-пиразол-3-ил)пиридина



Смесь 2,4-дихлор-3-нитропиридина (5,00 г, 25,9 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (5,03 г, 25,9 ммоль), карбоната калия (10,7 г, 77,7 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (1,90 г, 2,59 ммоль) в диоксане (40 мл) и воде (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь

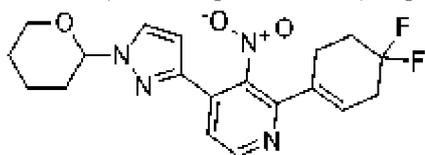
выливали в насыщенный водный бикарбонат натрия (50 мл). Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-38% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (2,49 г, выход 37%, чистота 86%); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 13,60 (с, 1H), 8,63 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,08 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,97 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 6,99 (д, *J*=1,2 Гц, 1H).

Стадия 2. Получение 2-хлор-3-нитро-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридина



К раствору 2-хлор-3-нитро-4-(1H-пиразол-3-ил)пиридина (2,39 г, 10,6 ммоль) и 4-метилбензолсульфоновой кислоты (0,184 г, 1,07 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли 3,4-дигидро-2H-пиран (2,69 г, 31,9 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-35% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (1,53 г, выход 42%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,66 (д, *J*=5,4 Гц, 1H), 8,20-7,99 (м, 2H), 7,03 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 5,50 (дд, *J*=8,8, 2,4 Гц, 1H), 3,91-3,80 (м, 1H), 3,70-3,58 (м, 1H), 1,92 (тд, *J*=8,4, 3,8 Гц, 2H), 1,71-1,62 (м, 1H), 1,61-1,47 (м, 3H).

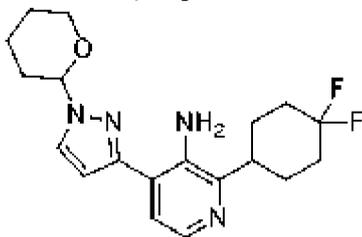
Стадия 3. Получение 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-3-нитро-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридина



К раствору 2-хлор-3-нитро-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридина (0,500 г, 1,62 ммоль), 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,435 г, 1,78 ммоль) и карбоната калия (0,336 г, 2,43 ммоль) в диоксане (12 мл) и воде (4 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,119 г, 0,163 ммоль) при 25°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-30% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,735 г, неочищенного): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,76 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,06 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,88 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 6,84 (д, *J*=2,4 Гц, 1H),

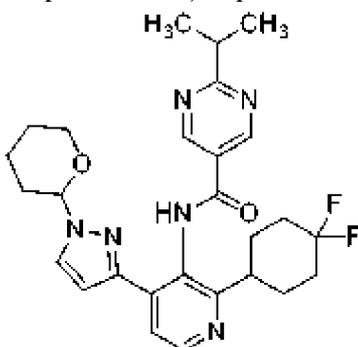
5,76 (с, 1H), 5,50 (дд,  $J=8,4, 2,4$  Гц, 1H), 3,90-3,81 (м, 1H), 3,70-3,58 (м, 1H), 2,76-2,60 (м, 4H), 2,17 (дт,  $J=13,8, 7,2$  Гц, 2H), 2,08-1,88 (м, 3H), 1,73-1,61 (м, 1H), 1,59-1,48 (м, 2H).

Стадия 4. Получение 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-амин



К раствору 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-3-нитро-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридина (0,180 г, 0,461 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (0,0350 г, 10 вес.%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали и продували водородом три раза. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 12 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,159 г, выход 90%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,02 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,77 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,38 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 6,93 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 6,42 (с, 2H), 5,51 (дд,  $J=9,6, 2,4$  Гц, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,72-3,63 (м, 1H), 3,11-3,02 (м, 1H), 2,18-2,08 (м, 3H), 2,00 (с, 1H), 1,96 (дд,  $J=8,8, 3,2$  Гц, 2H), 1,92-1,65 (м, 6H), 1,57 (дд,  $J=7,2, 3,6$  Гц, 2H).

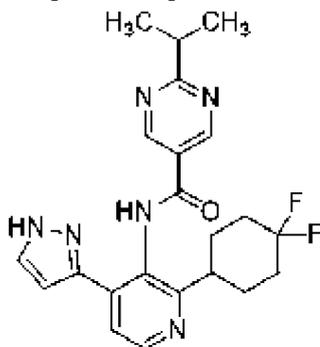
Стадия 5. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



Смесь 2-изопропилпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,110 г, 0,662 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,450 г, 1,76 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,227 г, 1,76 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч. К смеси добавляли 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-амин (0,159 г, 0,439 ммоль). Смесь перемешивали при 65°C в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-40% этилацетата в петролейном эфире, а затем с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 40-70% 0,225% муравьиной кислоты в воде, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества,

(0,160 г, выход 39%, чистота 54%);  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,81 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 9,36 (с, 2H), 8,64 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,70 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,35 (дд,  $J=9,6, 2,4$  Гц, 1H), 4,16-4,06 (м, 1H), 3,72 (дт,  $J=11,4, 2,4$  Гц, 1H), 3,34 (к,  $J=6,8$  Гц, 1H), 3,03 (т,  $J=11,2$  Гц, 1H), 2,17-1,91 (м, 7H), 1,88-1,53 (м, 7H), 1,40 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H).

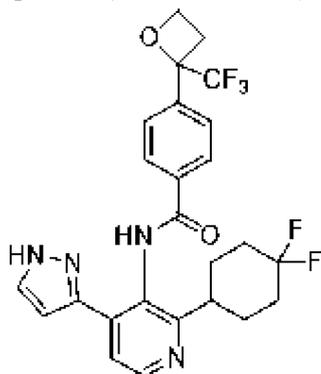
Стадия 6. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



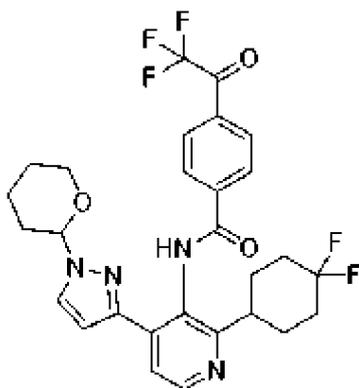
К раствору *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,050 г, 0,0979 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли хлороводород/диоксан (4 М, 1 мл) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 25-55% ацетонитрила в 0,1% гидроксида аммония в воде. Остаток разводили этилацетатом (20 мл) и промывали водой (3  $\times$  20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0163 г, выход 39%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,20 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 9,24 (с, 2H), 8,53 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,69 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 6,68 (с, 1H), 3,25 (дт,  $J=13,8, 6,8$  Гц, 1H), 3,20-3,09 (м, 1H), 2,13-1,95 (м, 3H), 1,93-1,75 (м, 5H), 1,33 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  427,3 (M+1).

Пример 230

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)бензамида

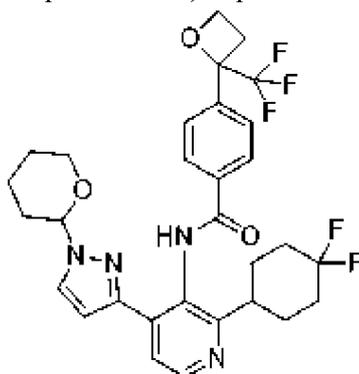


Стадия 1. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифторацетил)бензамида



Аналогичным способом, как описано в других примерах, раскрытых в данном документе (например, пример 129, стадия 5), с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (0,490 г, выход 60%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,52-10,31 (м, 1H), 8,55 (дд,  $J=9,2, 5,2$  Гц, 1H), 8,22 (с, 2H), 8,02 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,83 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 7,65 (дд,  $J=2,4, 1,2$  Гц, 1H), 7,40 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 6,70 (дд,  $J=4,0, 2,4$  Гц, 1H), 5,25 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 4,19 (ушир. с, 1H), 4,07-3,96 (м, 1H), 3,71-3,57 (м, 1H), 3,06-2,94 (м, 1H), 2,30-2,06 (м, 6H), 1,97-1,70 (м, 7H); МС (ИЭР+)  $m/z$  581,3 (M+1+18).

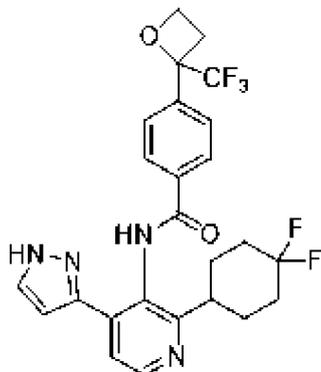
Стадия 2. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)бензамида



К смеси 2-метилпропан-2-олата калия (0,335 г, 2,99 ммоль) в диметилсульфоксиде (9,6 мл) одной порцией добавляли триметилсульфония йодид (0,609 г, 2,99 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 мин, затем добавляли раствор *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2,2,2-трифторацетил)бензамида (0,480 г, 0,853 ммоль) в диметилсульфоксиде (4,8 мл). Смесь перемешивали при 25°C в течение 4 ч. Смесь добавляли к насыщенному хлориду аммония (80 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 80 мл) и концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 50-77% ацетонитрила в воде, что содержит бикарбонат аммония, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,255 г, выход 50%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,37 (с, 1H), 8,55 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,12 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,67-7,53 (м, 3H), 7,39 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 6,69 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 5,32-5,20 (м, 1H), 4,95-4,80 (м, 1H), 4,63

(тд,  $J=6,0, 9,2$  Гц, 1H), 4,00 (д,  $J=11,6$  Гц, 1H), 3,72-3,53 (м, 1H), 3,35 (ддд,  $J=11,8, 8,8, 6,4$  Гц, 1H), 3,10-2,87 (м, 2H), 2,33-2,00 (м, 7H), 1,99-1,69 (м, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  591,1(M+1).

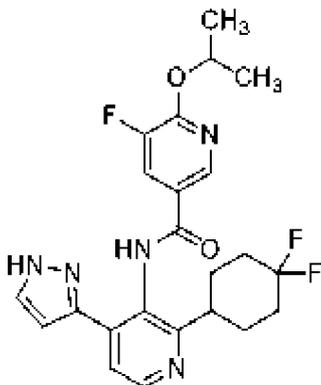
Стадия 3. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)бензамида



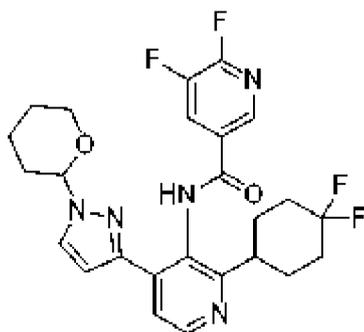
К смеси *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-4-(2-(трифторметил)оксетан-2-ил)бензамида (0,0500 г, 0,0846 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,308 г, 2,70 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Остаток выливали в насыщенный бикарбонат натрия (5 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 50% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0127 г, выход 28%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  13,19 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,61-8,46 (м, 1H), 8,09 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,78 (с, 1H), 7,70 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 7,58 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 6,62 (с, 1H), 4,82-4,72 (м, 1H), 4,58 (тд,  $J=6,0, 9,2$  Гц, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,15-2,97 (м, 2H), 2,14-2,03 (м, 2H), 1,94-1,75 (м, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  507,3 (M+1).

Пример 231

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

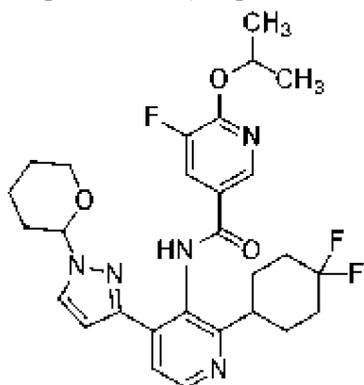


Стадия 1. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6-дифторникотинамида



Аналогичным способом, как описано в примере 129 (), стадия 5, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (0,519 г, выход 82%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,37 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,59-8,47 (м, 2H), 7,96 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 7,68 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 6,76 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 5,33 (дд,  $J=2,2, 10,0$  Гц, 1H), 3,88 (д,  $J=11,4$  Гц, 1H), 3,56 (дт,  $J=2,6, 11,4$  Гц, 1H), 3,20-3,10 (м, 1H), 2,09 (д,  $J=4,8$  Гц, 2H), 1,98-1,72 (м, 9H), 1,63-1,36 (м, 3H).

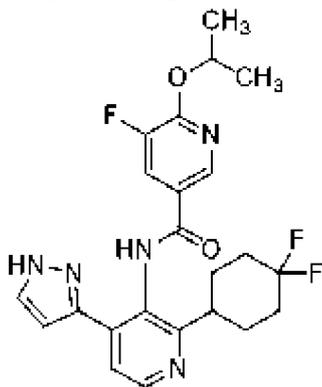
Стадия 2. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-изопропоксиникотинамида



К раствору *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-5,6-дифторникотинамида (0,100 г, 0,198 ммоль) в диоксане (1,5 мл) добавляли пропан-2-олят натрия (0,0815 г, 0,993 ммоль) одной порцией при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 ч. Смесь выливали в насыщенный водный бикарбонат натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 66% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,130 г):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,38 (с, 1H), 8,71 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,55 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 8,04-7,89 (м, 1H), 7,67 (д,  $J=2,6$  Гц, 1H), 7,39 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 6,70 (д,  $J=2,6$  Гц, 1H), 5,64-5,47 (м, 1H), 5,35 (дд,  $J=9,8, 2,2$  Гц, 1H), 4,17-4,01 (м, 1H), 3,82-3,66 (м, 1H), 3,09-2,94 (м, 1H), 2,24 (д,  $J=3,0$  Гц, 2H), 2,16-1,76 (м, 9H), 1,73-1,58 (м, 3H), 1,46 (д,  $J=6,2$  Гц, 6H).

Стадия 3. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-

ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



К раствору *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-1*H*-пиразол-3-ил)пиримидин-3-ил)-5-фтор-6-изопропоксиникотинамида (0,130 г, 0,239 ммоль) в диоксане (4 мл) по каплям добавляли хлороводород в диоксане (4,0 М, 4,0 мл) при 20°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Смесь выливали в насыщенный водный карбонат натрия (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 34-64% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0331 г, выход 30%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,36 (с, 1H), 8,66 (д, *J*=1,0 Гц, 1H), 8,56 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,01-7,90 (м, 1H), 7,67 (д, *J*=1,8 Гц, 1H), 7,43 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 6,75 (с, 1H), 5,53-5,42 (м, 1H), 2,98 (т, *J*=10,8 Гц, 1H), 2,29-2,17 (м, 2H), 2,17-1,97 (м, 4H), 1,90-1,69 (м, 2H), 1,44 (д, *J*=6,0 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 460,3 (M+1).

#### Пример 232

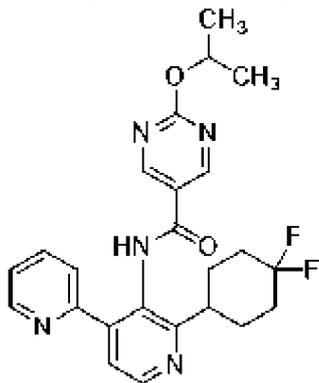
Аналогичным способом, как описано в примере 231, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

№ примера	Структура Название	Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H-ЯМР
232	<p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1<i>H</i>-пиразол-3-</p>	16%	442,3 (M+1)	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 13,20 (с, 1H), 10,10 (с, 1H), 8,82 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 8,51 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 8,21 (дд, <i>J</i> =8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,80-7,63 (м, 2H), 6,88 (д, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 6,61 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 5,36

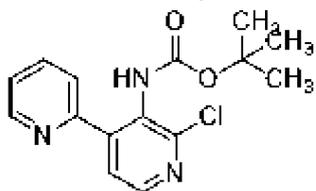
	ил)пиридин-3-ил)-6- изопропоксиникотинамид			(тд, $J=6,4, 12,4$ Гц, 1H), 3,15-3,07 (м, 1H), 2,17-2,02 (м, 2H), 1,97-1,79 (м, 6H), 1,34 (д, $J=8$ Гц, 6H)
--	---	--	--	---

Пример 233

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

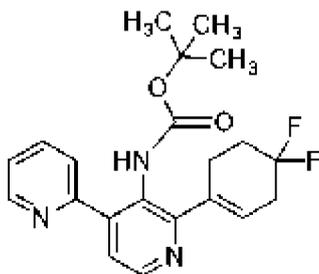


Стадия 1. Получение трет-бутил(2'-хлор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-карбамата



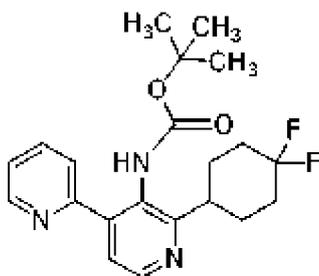
Смесь *tert*-бутил(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)карбамата (0,400 г, 1,13 ммоль), пиридин-2-ила бромида цинка (II) (0,5 М, 5,64 мл) и тетраakis[трифенилфосфин]палладия (0) (0,130 г, 0,113 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 4 ч в атмосфере аргона под микроволновым облучением. После охлаждения до температуры окружающей среды четыре партии этой смеси объединяли и добавляли к насыщенному хлориду аммония (80 мл), экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 50 мл), сушили и фильтровали. Фильтрат концентрировали, а остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью градиента 33% этилацетата в петролейном эфире, а затем с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью дихлорметана, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,73 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,32 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,85 (дт,  $J=7,6, 1,6$  Гц, 1H), 7,78 (ушир. с, 1H), 7,68 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,45 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,36 (ддд,  $J=7,6, 4,8, 0,8$  Гц, 1H), 1,34 (с, 9H).

Стадия 2. Получение трет-бутил(2'-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата



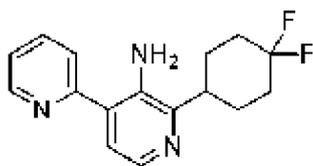
К смеси *tert*-бутил(2'-хлор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата (0,185 г, 0,605 ммоль), 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,295 г, 1,21 ммоль), карбоната калия (0,502 г, 3,63 ммоль) и комплекса 1,1-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия (ii) дихлорида и дихлорметана (0,0988 г, 0,121 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (4 мл) и воду (1 мл). Смесь дегазировали, а затем нагревали до 100°C в течение 12 часов в атмосфере азота. После охлаждения до температуры окружающей среды объединенную смесь (3 партии) разводили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью дихлорметана (5 × 20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 14% этила, содержащего 0,25% триэтиламина в дихлорметане, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,600 г, выход 83%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 8,69 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 8,50 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,94 (дт, *J*=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,71 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,53 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,50-7,43 (м, 1H), 5,83 (с, 1H), 2,82-2,57 (м, 4H), 2,18 (тт, *J*=13,6, 6,8 Гц, 2H), 1,36 (с, 9H).

Стадия 3. Получение *tert*-бутил(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата



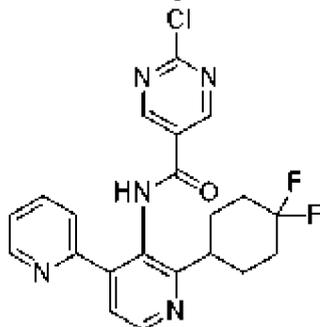
К раствору *tert*-бутил(2'-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата (0,550 г, 1,42 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли палладий на активном угле (0,275 г, чистота 10 вес.%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали в вакууме и продували водородом несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм) при 25°C в течение 3 ч. Смесь затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,410 г, выход 74%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 8,67 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,52 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,93 (дт, *J*=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,66 (д, *J*=6,6 Гц, 1H), 7,50-7,40 (м, 2H), 3,28-3,17 (м, 1H), 2,25-2,12 (м, 2H), 2,10-1,77 (м, 6H), 1,33 (с, 9H).

Стадия 4. Получение 2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-амина



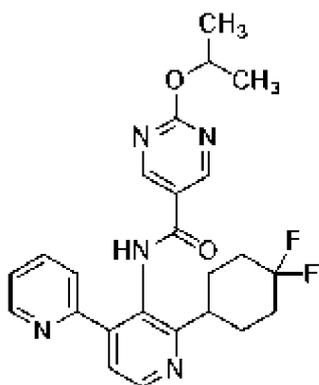
К раствору *tert*-бутил(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата (1,20 г, 3,08 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (9,24 г, 81,0 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разводили дихлорметаном (200 мл) и концентрировали *in vacuo*. Этот цикл разведения и концентрации повторяли три раза. Остаток растворяли в дихлорметане (100 мл) и доводили до pH=8 насыщенным бикарбонатом натрия. Полученную смесь экстрагировали с помощью дихлорметана (2 × 50 мл), сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,800 г, неочищенного): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD-*d*<sub>4</sub>) δ 8,69-8,63 (м, 1H), 7,98-7,90 (м, 1H), 7,88-7,79 (м, 2H), 7,39 (ддд, *J*=7,6, 4,8, 1,2 Гц, 1H), 7,36 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 3,10-3,01 (м, 1H), 2,20-2,14 (м, 2H), 2,00-1,90 (м, 6H).

Стадия 5. Получение 2-хлор-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'- бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид



Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (0,580 г, выход 49%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,67 (с, 1H), 9,18 (с, 2H), 8,68 (д, *J*=4,8 Гц, 2H), 7,92 (тд, *J*=1,6, 7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,79 (д, *J*=7,6 Гц, 1H), 7,46-7,34 (м, 2H), 3,01-2,89 (м, 1H), 2,32-1,99 (м, 6H), 1,91-1,79 (м, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 430,1(M+1).

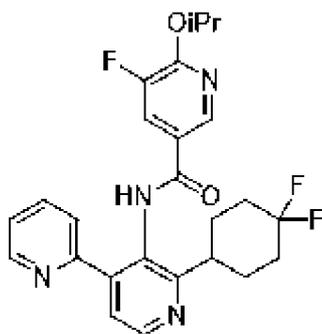
Стадия 6. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(1H-пиразол-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



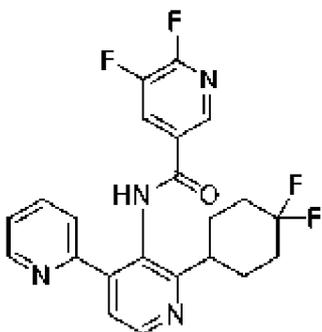
К раствору 2-хлор-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксиамида (0,200 г, 0,465 ммоль) в пропан-2-оле (8 мл) добавляли карбонат цезия (0,455 г, 1,40 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь объединяли с двумя другими партиями той же смеси. Полученную смесь фильтровали и концентрировали. Полученную смесь растворяли в 4 мл метанола с 2 каплями триэтиламина, а затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 21-51% ацетонитрила в воде, что содержит бикарбонат аммония с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (0,232 г, выход 65%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,30 (с, 1H), 9,07 (с, 2H), 8,69 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,65 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,90 (тд, *J*=7,6, 1,6 Гц, 1H), 7,75 (д, *J*=8,0 Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 5,46-5,33 (м, 1H), 3,06-2,92 (м, 1H), 2,30-2,01 (м, 6H), 1,83-1,71 (м, 2H), 1,44 (д, *J*=6,0 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 454,3 (M+1).

#### Пример 234

Синтез *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-изопропоксиникотинамида

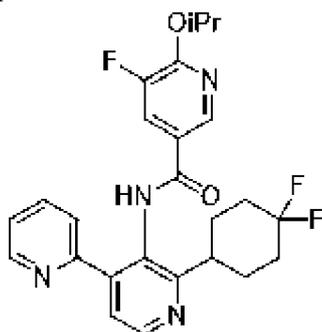


Стадия 1. Получение *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5,6-дифторникотинамида



Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,0600 г, выход 67%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOD-}d_4$ )  $\delta$  8,66-8,58 (м, 2H), 8,45 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,18 (дт,  $J=9,2, 2,0$  Гц, 1H), 7,88 (дт,  $J=7,6, 1,6$  Гц, 1H), 7,65 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,51 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,40 (дд,  $J=5,2, 7,2$  Гц, 1H), 3,21-3,11 (м, 1H), 2,19-1,99 (м, 4H), 1,98-1,75 (м, 4H).

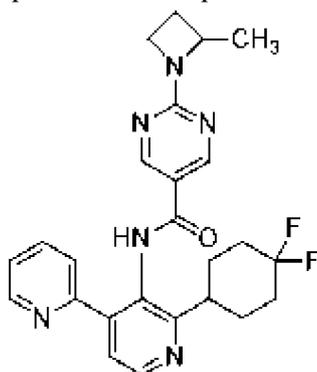
Стадия 2. Получение *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-изопропоксиникотинамида



К раствору *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5,6-дифторникотинамида (0,0400 г, 0,0929 ммоль) в пропан-2-оле (2 мл) добавляли карбонат цезия (0,0908 г, 0,279 ммоль). Смесь перемешивали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили метанолом (5 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 48-78% ацетонитрила в воде, что содержит бикарбонат аммония, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0214 г, выход 43%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOH-}d_4$ )  $\delta$  8,62 (д,  $J=5,2$  Гц, 2H), 8,42 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 7,90-7,79 (м, 2H), 7,64 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,50 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,40 (ддд,  $J=7,6, 4,8, 0,8$  Гц, 1H), 5,46 (тд,  $J=12,4, 6,0$  Гц, 1H), 3,21-3,11 (м, 1H), 2,22-1,99 (м, 4H), 1,99-1,73 (м, 4H), 1,40 (д,  $J=6,0$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  292,1(M+1).

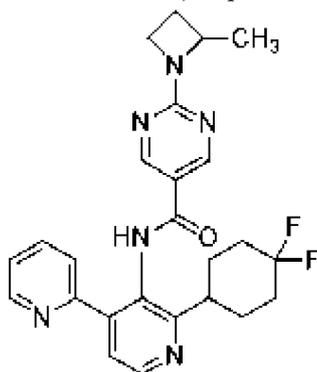
Пример 235 и пример 236

Синтез *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-(2-метилазетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамида P1 и P2



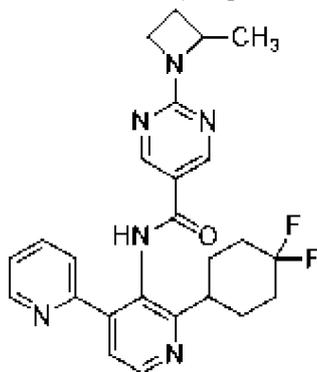
Стадия 1. Получение *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-(2-

метилазетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид



Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,090 г, выход 67%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8,69 (с, 2H), 8,65-8,58 (м, 2H), 7,87 (тд,  $J=7,6, 1,6$  Гц, 1H), 7,63 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,43-7,36 (м, 1H), 4,64-4,59 (м, 1H), 4,20-4,00 (м, 2H), 3,15 (ушир. т,  $J=10,8$  Гц, 1H), 2,62-2,51 (м, 1H), 2,13 (д,  $J=16,4$  Гц, 2H), 2,08-1,98 (м, 3H), 1,97-1,74 (м, 4H), 1,54 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  454,1(M+1).

Стадия 2. Получение *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-(2-метилазетидин-1-ил)пиримидин-5-карбоксамид P1 и P2



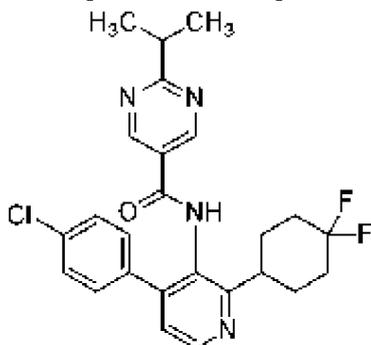
*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-(2-метилазетидин-1-ил)-пиримидин-5-карбоксамид (0,0850 г, 0,183 ммоль) (растворенный в 1 мл метанола) очищали с помощью препаративной хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALCEL OJ-H (250 мм  $\times$  30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 20% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии, с получением пика 1 (время удерживания=0,946 мин в виде бесцветного твердого вещества (0,0282 г, выход 33%, э. и. 99%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8,69 (с, 2H), 8,65-8,58 (м, 2H), 7,87 (тд,  $J=8,0, 1,6$  Гц, 1H), 7,63 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,50 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,40 (ддд,  $J=7,6, 4,8, 1,2$  Гц, 1H), 4,61-4,55 (м, 1H), 4,20-4,00 (м, 2H), 3,23-3,08 (м, 1H), 2,65-2,49 (м, 1H), 2,13 (ушир. д,  $J=16,4$  Гц, 2H), 2,09-1,98 (м, 3H), 1,98-1,75 (м, 4H), 1,54 (д,  $J=6,4$  Гц, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  465,3 (M+1).

Пик 2 (время удерживания=1,101 мин) получали в виде бесцветного твердого вещества (0,0387 г, выход 45%, э. и. 99%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD- $d_4$ )  $\delta$  8,69 (с, 2H), 8,65-8,56 (м, 2H), 7,87 (тд,  $J=7,6, 1,6$  Гц, 1H), 7,63 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,50 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,43-

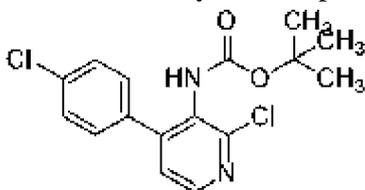
7,36 (м, 1H), 4,60-4,53 (м, 1H), 4,22-3,99 (м, 2H), 3,21-3,08 (м, 1H), 2,63-2,51 (м, 1H), 2,22-2,09 (м, 2H), 2,09-1,98 (м, 3H), 1,98-1,87 (м, 3H), 1,86-1,75 (м, 1H), 1,54 (д,  $J=6,0$  Гц, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  465,3 (M+1).

Пример 237

Синтез *N*-(4-(4-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

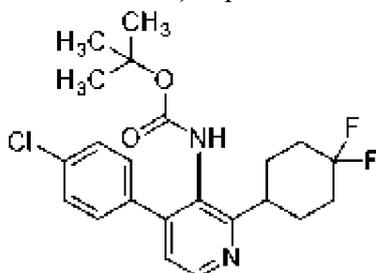


Стадия 1. Получение *трет*-бутил(2-хлор-4-(4-хлорфенил)пиридин-3-ил)карбамата



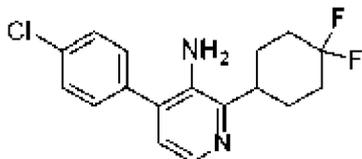
К раствору *трет*-бутил(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)карбамата (1,00 г, 2,82 ммоль) и (4-хлорфенил)бороновой кислоты (0,463 г, 2,96 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (2 мл) добавляли [1,1-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,103 г, 0,141 ммоль) и карбонат калия (1,17 г, 8,46 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч в атмосфере азота. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разводили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью **этилацетата** (3 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3 × 30 мл), сушили над **сульфатом натрия**, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-15% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,744 г, выход 76%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,30 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,45-7,37 (м, 4H), 7,21 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 6,13 (с, 1H), 1,30 (с, 9H); МС (ИЭР+)  $m/z$  339,0, 341,0, 343,0 (M+1).

Стадия 2. Получение *трет*-бутил(4-(4-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)карбамата



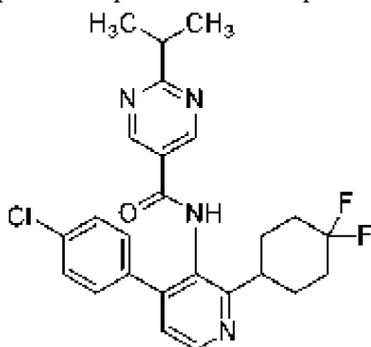
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,135 г, 20%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,65 (с, 1H), 8,49 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,52 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,47-7,37 (м, 2H), 7,23 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,18-2,10 (м, 2H), 1,93-1,80 (м, 6H), 1,31 (с, 9H).

Стадия 3. Получение 4-(4-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-амина



Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,049 г, неочищенного): МС (ИЭР+)  $m/z$  323,2, 325,2 (M+1).

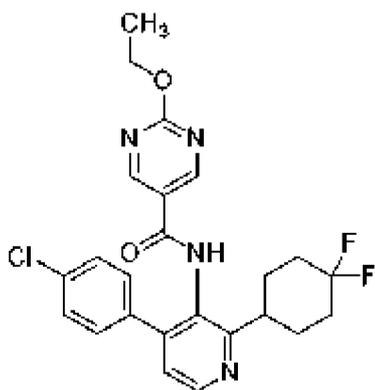
Стадия 4. Получение *N*-(4-(4-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



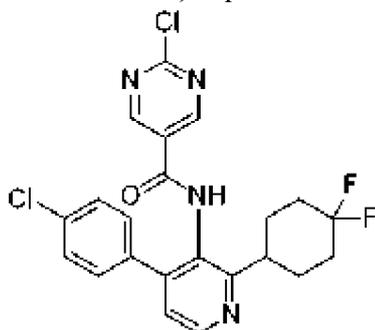
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,026 г, выход 51%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,32 (с, 1H), 9,03 (с, 2H), 8,60 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,55-7,42 (м, 4H), 7,33 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 3,26-3,12 (м, 2H), 2,15-1,75 (м, 8H), 1,30 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  471,2, 473,2 (M+1).

Пример 238

Синтез *N*-(4-(4-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида

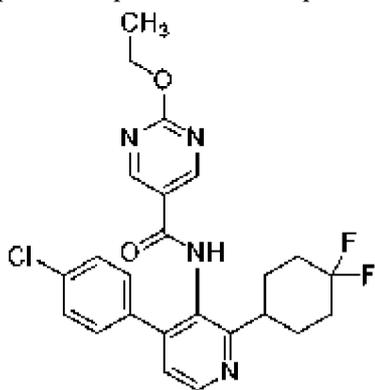


Стадия 1. Получение 2-хлор-*N*-(4-(4-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиримидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид



Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,028 г, выход 42%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,46 (с, 1H), 9,03 (с, 2H), 8,60 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,55-7,42 (м, 4H), 7,34 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,10-2,03 (м, 2H), 1,95-1,76 (м, 6H).

Стадия 2. Получение *N*-(4-(4-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиримидин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

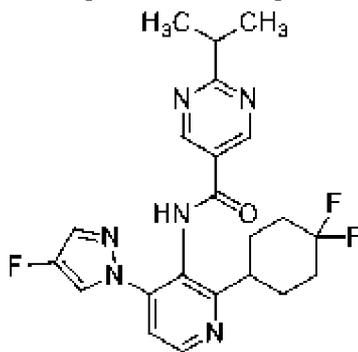


К раствору этанолята натрия (0,0206 мг, 0,302 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли 2-хлор-*N*-(4-(4-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиримидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (0,0280 г, 0,0604 ммоль) при 25°C. Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя

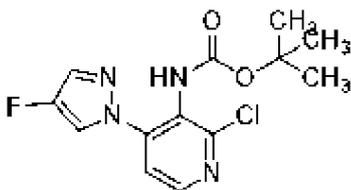
градиентом 44-74% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0147 г, выход 51%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,18 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,59 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 4H), 7,32 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 4,47-4,38 (м, 2H), 3,20-3,09 (м, 1H), 2,07 (с, 2H), 1,99-1,76 (м, 6H), 1,35 (т,  $J=7,2$  Гц, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  473,1, 475,1 (M+1).

#### Пример 239

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

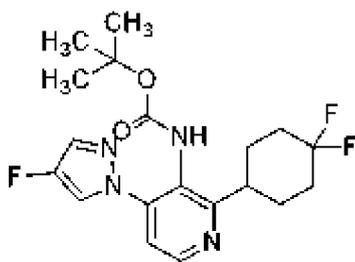


Стадия 1. Получение *трет*-бутил(2-хлор-4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамата



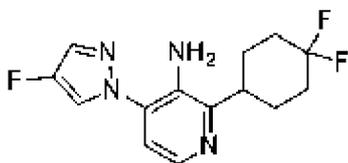
К раствору *трет*-бутил(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)карбамата (0,500 г, 1,41 ммоль) и 4-фтор-1H-пиразола (0,243 г, 2,82 ммоль) в диметилформаиде (20 мл) добавляли йодид меди (0,0537 г, 0,282 ммоль) и карбонат цезия (0,919 г, 2,82 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разводили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью **этилацетата** (3 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (3 × 30 мл), сушили над **сульфатом натрия**, фильтровали и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% этилацетата в петролейном эфире, а затем с помощью флэш-хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом 0-10% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,127 г, выход 27%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,13 (с, 1H), 8,42 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,32 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 8,04-7,99 (м, 1H), 7,72 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 1,48-1,27 (м, 9H); МС (ИЭР+)  $m/z$  313,1, 315,1 (M+1).

Стадия 2. Получение *трет*-бутил(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)карбамата



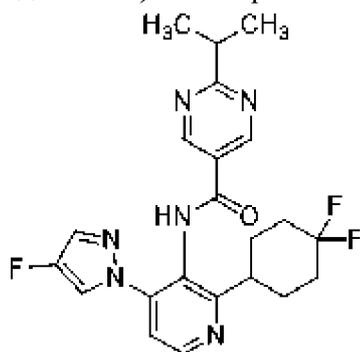
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,018 г, выход 28%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,84 (с, 1H), 8,55 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,23 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 7,93 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,49 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 3,19-3,09 (м, 1H), 2,18-2,11 (м, 2H), 1,93-1,77 (м, 6H), 1,38 (с, 9H); МС (ИЭР+)  $m/z$  297,2 (M+1).

Стадия 3. Получение 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-амина



Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,030 г, неочищенное): МС (ИЭР+)  $m/z$  297,2 (M+1).

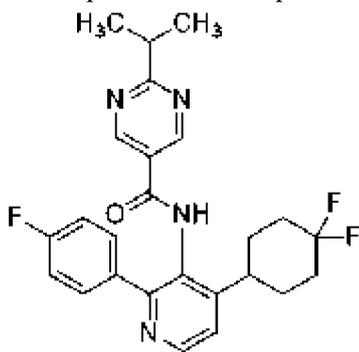
Стадия 4. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(4-фтор-1H-пиразол-1-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



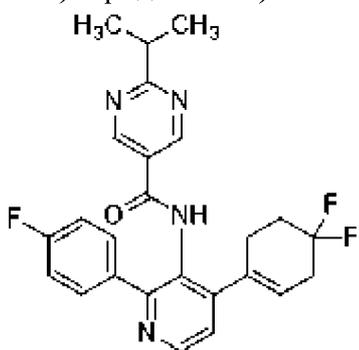
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,011 г, выход 26%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,41 (с, 1H), 9,15 (с, 2H), 8,65 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 8,39 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,89 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,54 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 3,26-3,21 (м, 2H), 2,07 (д,  $J=6,0$  Гц, 2H), 2,01-1,77 (м, 6H), 1,32 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  445,1 (M+1).

Пример 240

Синтез *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида

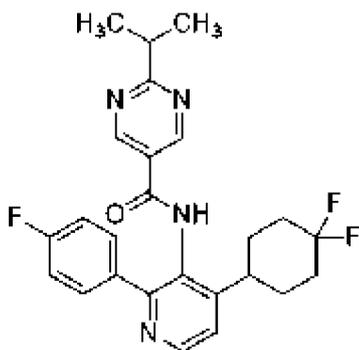


Стадия 1. Получение *N*-(4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



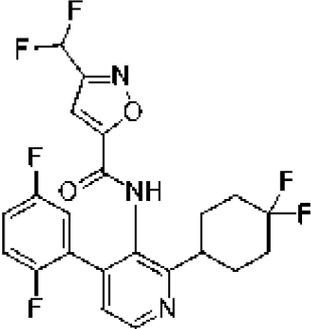
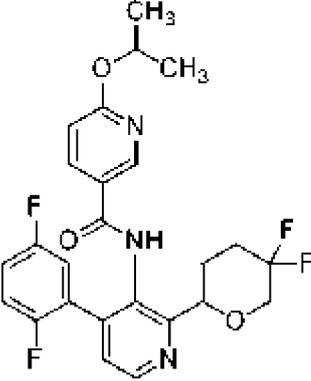
К смеси *N*-(2-хлор-4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида (0,0450 г, 0,115 ммоль), (4-фторфенил)бороновой кислоты (0,0481 г, 0,344 ммоль) и карбоната калия (0,0633 г, 0,458 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и воде (0,3 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,00838 г, 0,0115 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя с помощью 50% этилацетата в петролейном эфире, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,0400 г, выход 77%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,89 (с, 2H), 8,61 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,60-7,51 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,20 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,11 (т, *J*=8,4 Гц, 2H), 5,64 (с, 1H), 3,29 (тд, *J*=13,6, 6,8 Гц, 1H), 2,67-2,55 (м, 4H), 2,14 (тт, *J*=13,6, 6,8 Гц, 2H), 1,38 (д, *J*=6,8 Гц, 6H).

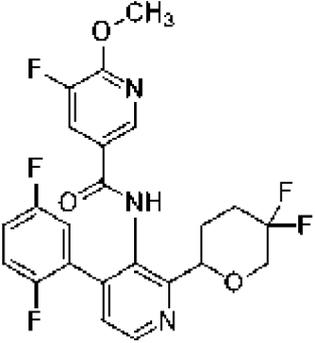
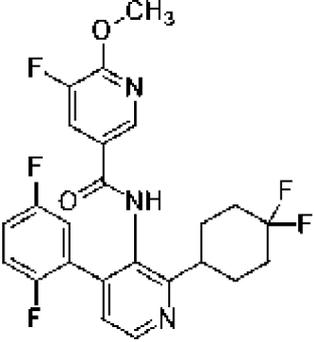
Стадия 2. Получение *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида

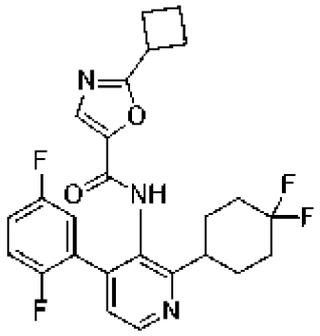
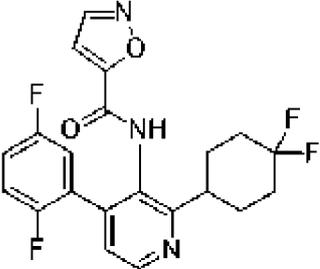
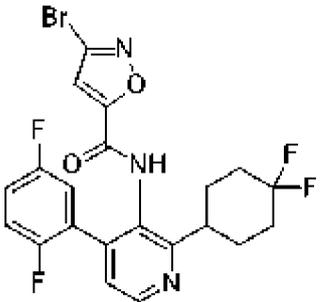


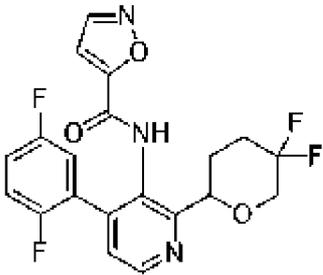
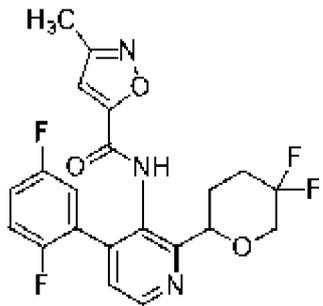
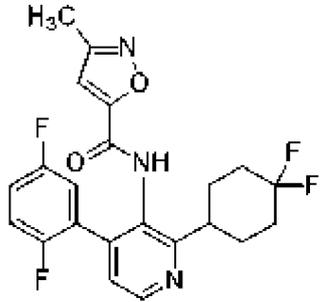
К смеси *N*-(4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-2-(4-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида (0,0300 г, 0,0663 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли палладий на углеродном носителе (0,0300 г, чистота 10%) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 25°C в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм, баллон) в течение 12 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали при сниженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 44-64% ацетонитрила в воде, что содержит 0,225% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,0191 г, выход 63%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,36 (с, 1H), 9,03 (с, 2H), 8,58 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,62 (дд, *J*=8,8, 5,6 Гц, 2H), 7,47 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,23 (т, *J*=8,8 Гц, 2H), 3,21 (дт, *J*=13,6, 6,8 Гц, 1H), 3,07-2,93 (м, 1H), 2,11-1,83 (м, 6H), 1,76-1,65 (м, 2H), 1,30 (д, *J*=6,8 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 455,2 (M+1).

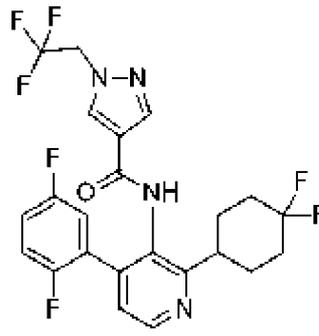
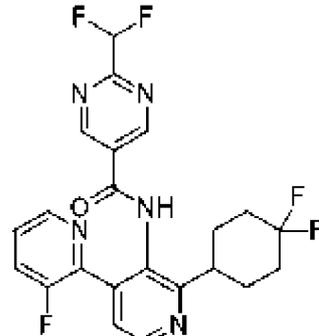
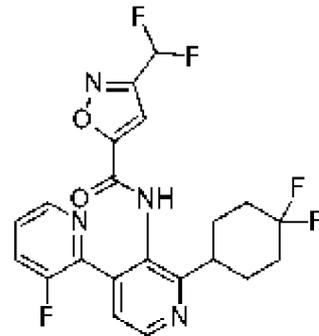
№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР
241	<p><i>рац</i>-3-(дифторметил)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифлортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,027 г 37%	472,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,76 (с, 1H), 8,70 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,54 (дд, <i>J</i> =4,9, 0,8 Гц, 1H), 7,37 (т, <i>J</i> =53,2 Гц, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,39-7,24 (м, 3H), 4,95-4,92 (м, 1H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,83-3,72 (м, 1H), 2,33-2,15 (м, 3H), 1,99-1,94 (м, 1H)

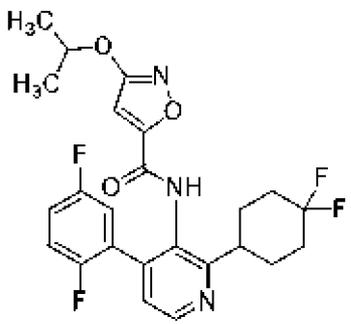
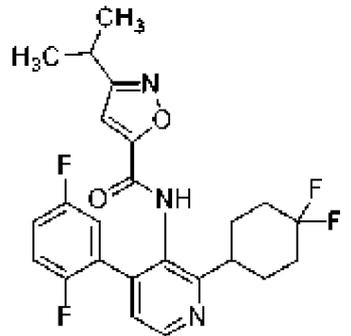
242	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(дифторметил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,043 г 59%	470,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,81-10,79 (м, 1H), 8,65 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,45 (т, <i>J</i> =19,4 Гц, 1H), 7,39 (дд, <i>J</i> =4,9, 0,6 Гц, 1H), 7,36-7,22 (м, 3H), 3,21-3,14 (м, 1H), 2,13-2,04 (м, 2H), 2,04-1,78 (м, 6H)
243	 <p><i>rac</i>-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-6-изопропоксиникотинамид</p>	0,024 г 29%	490,0 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,03 (с, 1H), 8,65 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,57 (д, <i>J</i> =2,3 Гц, 1H), 7,97 (дд, <i>J</i> =8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,51-7,50 (м, 1H), 7,34 (тд, <i>J</i> =9,5, 4,6 Гц, 1H), 7,26 (ддд, <i>J</i> =9,6, 5,9, 3,7 Гц, 2H), 6,81 (д, <i>J</i> =8,7 Гц, 1H), 5,34-5,28 (м, 1H), 4,91-4,88 (м, 1H), 3,94-3,89 (м, 1H), 3,80-3,69 (м, 1H), 2,32-2,17 (м, 3H), 1,98-1,94 (м, 1H), 1,31 (д, <i>J</i> =6,2 Гц, 6H)

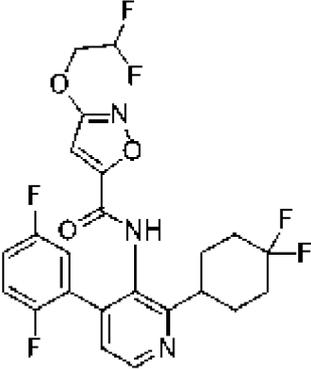
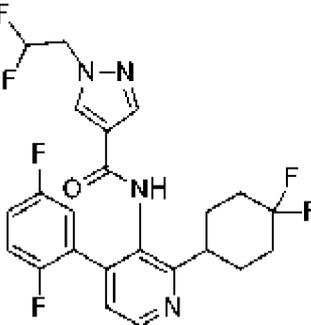
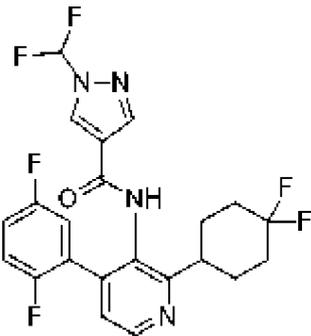
244	 <p><i>rac</i>-N-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид</p>	0,046 г 61%	480,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,14 (с, 1H), 8,67 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,41 (д, <i>J</i> =1,9 Гц, 1H), 7,94 (дд, <i>J</i> =11,0, 2,0 Гц, 1H), 7,52 (дд, <i>J</i> =4,9, 1,0 Гц, 1H), 7,34 (тд, <i>J</i> =9,5, 4,5 Гц, 1H), 7,30-7,25 (м, 2H), 4,91-4,88 (м, 1H), 4,03-4,01 (м, 3H), 3,93-3,89 (м, 1H), 3,81-3,70 (м, 1H), 2,32-2,23 (м, 3H), 1,98-1,94 (м, 1H)
245	 <p>N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид</p>	0,048 г 33%	478,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,14 (с, 1H), 8,62 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,39 (д, <i>J</i> =2,0 Гц, 1H), 7,93 (дд, <i>J</i> =11,0, 2,0 Гц, 1H), 7,37 (дд, <i>J</i> =4,9, 0,8 Гц, 1H), 7,33 (дт, <i>J</i> =9,2, 4,6 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,19-3,16 (м, 1H), 2,10-2,07 (м, 2H), 1,99-1,81 (м, 6H)

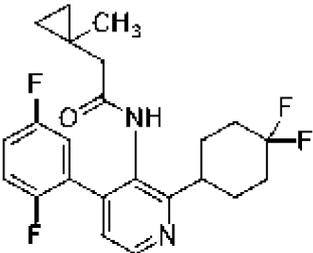
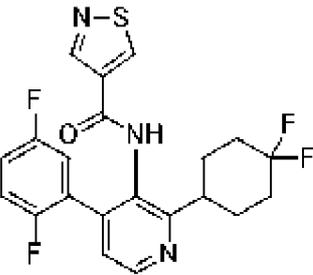
246	 <p>2-циклобутил-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)оксазол-5-карбоксамид</p>	0,052 г 47%	474,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,13 (с, 1H), 8,62 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,37-7,21 (м, 4H), 3,69 (квинтетд, $J=8,5, 0,9$ Гц, 1H), 3,17-3,11 (м, 1H), 2,36-2,29 (м, 4H), 2,14-1,98 (м, 3H), 1,98-1,78 (м, 7H)
247	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,057 г 58%	420,0 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,66 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 8,77 (т, $J=2,5$ Гц, 1H), 8,64 (т, $J=3,9$ Гц, 1H), 7,39 (т, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,37-7,21 (м, 3H), 7,09 (т, $J=2,5$ Гц, 1H), 3,20-3,12 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 2H), 2,00-1,77 (м, 6H)
248	 <p>3-бром-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,025 г 21%	497,8 (M+1), 500,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,77 (с, 1H), 8,64 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,43-7,42 (м, 1H), 7,39-7,38 (м, 1H), 7,38-7,28 (м, 2H), 7,24 (ддт, $J=8,7, 5,7, 2,9$ Гц, 1H), 3,19-3,12 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 2H), 2,03-1,77 (м, 6H)

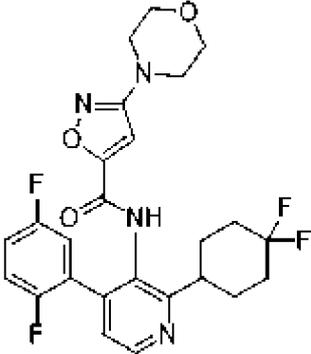
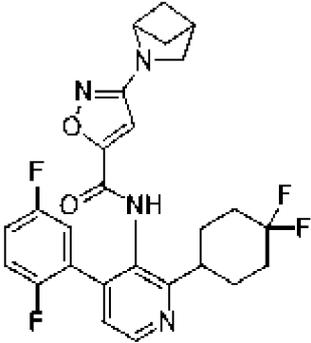
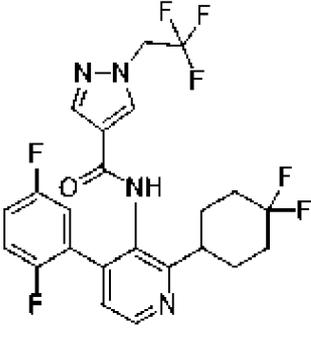
249	 <p><i>rac</i>-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,014 г 22%	422,0 ( <i>M</i> +1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,59 (с, 1H), 8,77 (д, <i>J</i> =1,9 Гц, 1H), 8,69 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,53 (дд, <i>J</i> =4,9, 0,9 Гц, 1H), 7,38-7,26 (м, 3H), 7,12 (д, <i>J</i> =1,9 Гц, 1H), 4,93-4,90 (м, 1H), 3,92-3,87 (м, 1H), 3,80-3,69 (м, 1H), 2,33-2,18 (м, 3H), 1,99-1,95 (м, 1H)
250	 <p><i>rac</i>-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-3-метилизоксазол-5-карбоксамид</p>	0,040 г 57%	436,2 ( <i>M</i> +1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,53 (с, 1H), 8,68 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,52 (дд, <i>J</i> =4,9, 0,8 Гц, 1H), 7,38-7,25 (м, 3H), 6,96 (с, 1H), 4,91-4,88 (м, 1H), 3,94-3,87 (м, 1H), 3,79-3,68 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,33-2,13 (м, 3H), 1,99-1,95 (м, 1H)
251	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метилизоксазол-5-</p>	0,052 г 75%	434,2 ( <i>M</i> +1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,60 (с, 1H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,37 (дд, <i>J</i> =4,8, 0,7 Гц, 1H), 7,36-7,21 (м, 3H), 6,95 (с, 1H), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,14-2,06 (м, 2H),

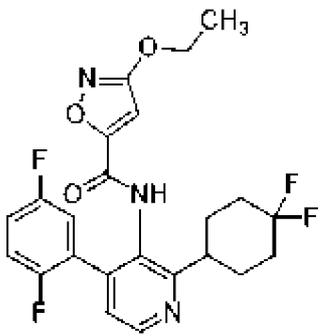
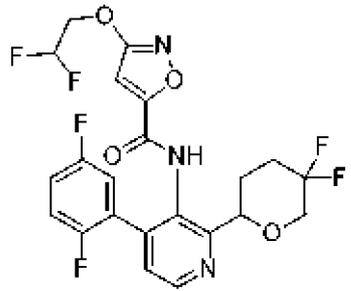
	карбоксамид			1,94-1,79 (м, 6H)
252	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1<i>H</i>-пиразол-4-карбоксамид</p>	0,027 г 23%	501,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,80 (с, 1H), 8,59 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,34 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,33-7,17 (м, 3H), 5,24-5,17 (м, 2H), 3,18-3,12 (м, 1H), 2,14-2,06 (м, 2H), 1,97-1,78 (м, 6H)
253	 <p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-(диформетил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	0,012 г 15%	464,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,60 (с, 1H), 9,18 (д, $J=5,0$ Гц, 2H), 8,69-8,68 (м, 1H), 8,48 (дт, $J=4,6$ , 1,5 Гц, 1H), 7,85 (ддд, $J=10,2$ , 8,6, 1,4 Гц, 1H), 7,53-7,49 (м, 2H), 7,20-6,94 (м, 1H), 3,27-3,20 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 2H), 2,02-1,86 (м, 6H)
254	 <p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-3-(диформетил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	0,043 г 70%	453,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,78 (с, 1H), 8,68 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,47-8,44 (м, 1H), 7,86-7,81 (м, 1H), 7,52 (дд, $J=8,7$ , 4,3 Гц, 1H), 7,48 (дд, $J=4,9$ , 1,3 Гц, 1H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,30 (дд, $J=52,9$ , 4,3

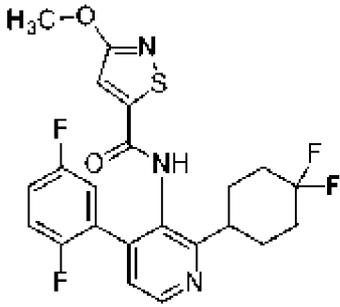
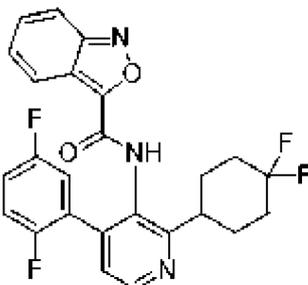
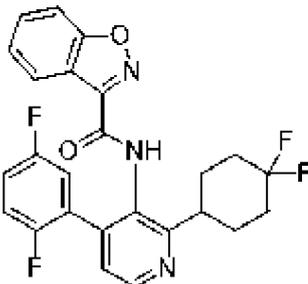
	(дифторметил)изоксазол-5-карбоксамид			Гц, 1H), 3,22-3,15 (м, 1H), 2,16-2,05 (м, 2H), 1,99-1,84 (м, 6H)
255	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-изопропилизоксазол-5-карбоксамид</p>	0,12 г 81%	478,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,59 (с, 1H), 8,63 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,38-7,26 (м, 3H), 7,22 (ддд, $J=8,8, 5,6, 3,2$ Гц, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,82 (квинтет, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,13-2,07 (м, 2H), 2,00-1,78 (м, 6H), 1,34 (д, $J=6,1$ Гц, 6H)
256	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-изопропоксиизоксазол-5-карбоксамид</p>	0,12 г 78%	462,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,61 (с, 1H), 8,63 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,37 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,07 (с, 1H), 3,17-3,11 (м, 1H), 3,06 (дт, $J=13,9, 6,9$ Гц, 1H), 2,14-2,05 (м, 2H), 1,98-1,79 (м, 6H), 1,23 (т, $J=6,6$ Гц, 6H)

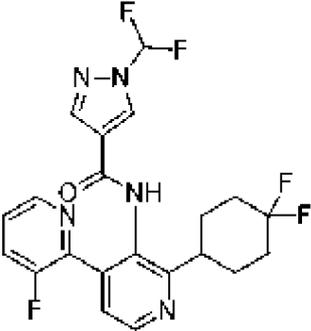
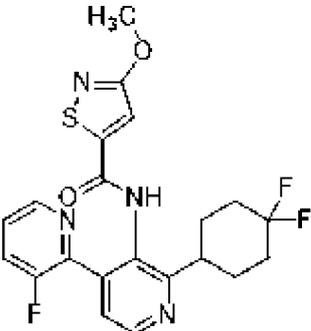
257	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,11 г 72%	500,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,67 (с, 1H), 8,63 (т, <i>J</i> =4,0 Гц, 1H), 7,38 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,37-7,26 (м, 2H), 7,23 (ддд, <i>J</i> =8,8, 5,6, 3,1 Гц, 1H), 6,99 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 6,42 (тт, <i>J</i> =53,9, 3,1 Гц, 1H), 4,62-4,53 (м, 2H), 3,15-3,10 (м, 1H), 2,13-2,04 (м, 2H), 1,99-1,77 (м, 6H)
258	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(2,2-дифторэтил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>	0,069 г 91%	483,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,74 (д, <i>J</i> =6,5 Гц, 1H), 8,61-8,58 (м, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,96-7,93 (м, 1H), 7,34-7,33 (м, 1H), 7,24 (дддд, <i>J</i> =29,7, 14,1, 7,4, 3,9 Гц, 3H), 6,39 (тт, <i>J</i> =54,7, 3,6 Гц, 1H), 4,71-4,62 (м, 2H), 3,17-3,11 (м, 1H), 2,17-2,04 (м, 2H), 1,91-1,75 (м, 6H)
259	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>	0,040 г 54%	469,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,93 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,61 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,86 (т, <i>J</i> =58,8 Гц, 1H), 7,36-7,35 (м, 1H),

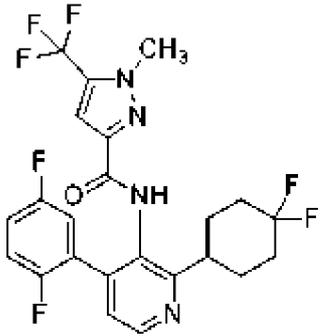
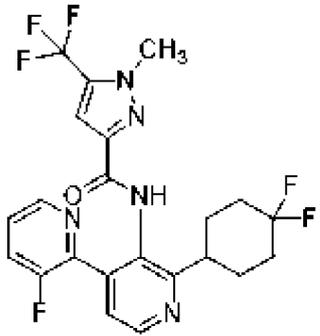
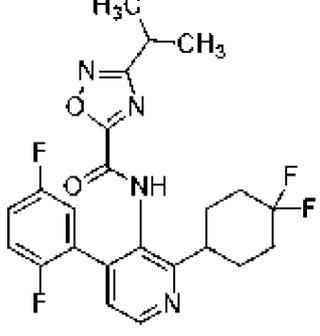
	<i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(дифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид			7,34-7,19 (м, 3H), 3,16-3,15 (м, 1H), 2,11-2,07 (м, 2H), 1,94-1,80 (м, 6H)
260	 <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(1-метилциклопропил)ацетамид	0,050 г 77%	421,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,38 (с, 1H), 8,54 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,36 (тд, <i>J</i> =9,1, 4,6 Гц, 1H), 7,33-7,27 (м, 2H), 7,16 (ддд, <i>J</i> =8,8, 5,6, 3,2 Гц, 1H), 3,13-3,08 (м, 1H), 2,19-2,11 (м, 2H), 2,03 (д, <i>J</i> =6,5 Гц, 2H), 1,94-1,77 (м, 6H), 0,84 (с, 3H), 0,38 (т, <i>J</i> =4,4 Гц, 2H), 0,20-0,17 (м, 2H)
261	 <i>N</i> -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)изотиазол-4-карбоксамид	0,048 г 47%	436,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,15 (д, <i>J</i> =6,6 Гц, 1H), 9,53 (д, <i>J</i> =4,1 Гц, 1H), 8,83-8,81 (м, 1H), 8,63-8,61 (м, 1H), 7,37 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 7,27-7,21 (м, 2H), 3,23-3,15 (м, 1H), 2,11-2,04 (м, 2H), 2,02-1,80 (м, 6H)

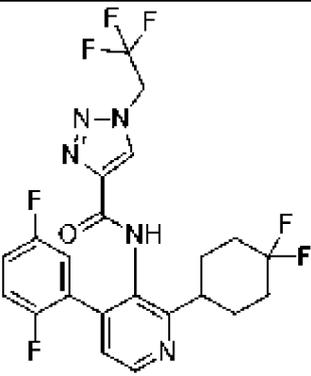
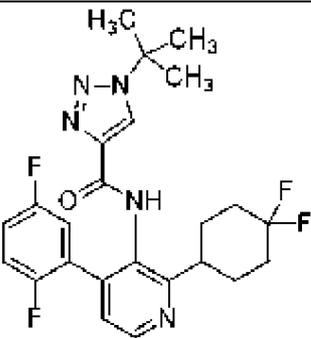
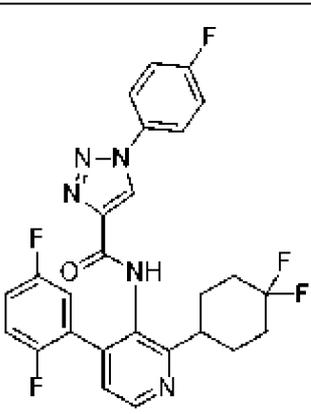
262	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-морфолиноизоксазол-5-карбоксамид</p>	0,12 г 78%	505,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,57 (с, 1H), 8,62 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,38-7,26 (м, 3H), 7,24-7,20 (м, 1H), 6,97-6,96 (м, 1H), 3,72-3,65 (м, 4H), 3,25-3,18 (м, 4H), 3,16-3,08 (м, 1H), 2,15-2,04 (м, 2H), 1,99-1,77 (м, 6H)
263	 <p>3-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,010 г 13%	501,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,52 (с, 1H), 8,62 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,38-7,20 (м, 4H), 6,86 (с, 1H), 4,26 (д, <i>J</i> =6,7 Гц, 1H), 3,26 (с, 2H), 3,14-3,10 (м, 1H), 2,89 (дт, <i>J</i> =6,4, 3,1 Гц, 1H), 2,14-2,06 (м, 2H), 1,95-1,79 (м, 8H), 1,29-1,26 (м, 2H)
264	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,063 г 54%	501,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,88 (с, 1H), 8,58 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,94 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 7,34 (дд, <i>J</i> =4,9, 1,2 Гц, 1H), 7,33-7,20 (м, 3H), 6,73 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 5,25-5,18 (м, 2H), 3,17-3,09 (м,

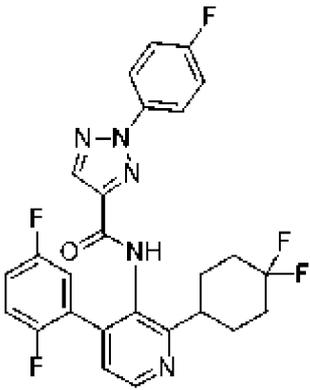
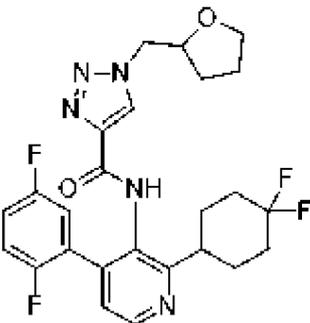
	1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид			1H), 2,14-2,06 (м, 2H), 1,95-1,81 (м, 5H), 1,81-1,71 (м, 1H)
265	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-этоксиизоксазол-5-карбоксамид</p>	0,041 г 57%	434,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,62-10,59 (м, 1H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,38 (т, <i>J</i> =4,5 Гц, 1H), 7,37-7,26 (м, 2H), 7,23 (ддд, <i>J</i> =8,8, 5,6, 3,2 Гц, 1H), 6,83 (д, <i>J</i> =4,1 Гц, 1H), 4,30-4,25 (м, 2H), 3,17-3,10 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 2H), 2,01-1,77 (м, 6H), 1,34 (q, <i>J</i> =6,3 Гц, 3H)
266	 <p><i>rac</i>-3-(2,2-дифторэтокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,28 г 90%	502,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,59 (д, <i>J</i> =5,4 Гц, 1H), 8,69 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,53 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,39-7,25 (м, 3H), 7,00-6,99 (м, 1H), 6,42 (тт, <i>J</i> =53,9, 3,1 Гц, 1H), 4,91-4,88 (м, 1H), 4,62-4,53 (м, 2H), 3,94-3,88 (м, 1H), 3,81-3,70 (м, 1H), 2,33-2,14 (м, 3H), 1,98-1,93 (м, 1H)

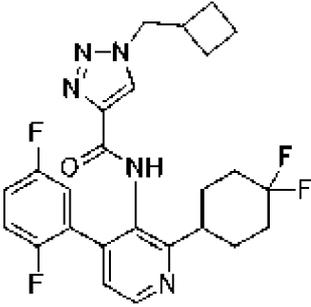
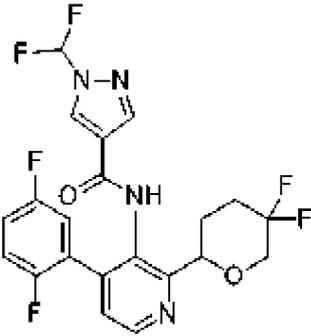
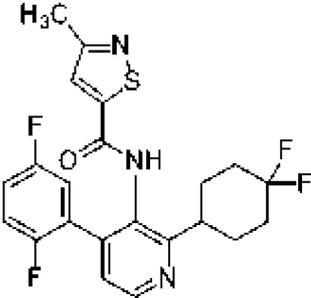
267	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксиизотиазол-5-карбоксамид</p>	0,081 г 75%	466,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,43 (с, 1H), 8,64 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,38 (т, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,36-7,25 (м, 3H), 7,22 (ддд, <i>J</i> =8,8, 5,6, 3,2 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,19-3,13 (м, 1H), 2,15-2,06 (м, 2H), 2,00-1,77 (м, 6H)
268	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)бензо[<i>c</i>]изоксазол-3-карбоксамид</p>	0,046 г 48%	470,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,99-10,96 (м, 1H), 8,68-8,64 (м, 1H), 7,82-7,77 (м, 2H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,42-7,38 (м, 1H), 7,34-7,19 (м, 4H), 3,29-3,20 (м, 1H), 2,12-2,06 (м, 2H), 1,98-1,84 (м, 6H)
269	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)бензо[<i>d</i>]изоксазол-3-карбоксамид</p>	0,029 г 33%	470,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,90-10,85 (м, 1H), 8,66-8,64 (м, 1H), 7,92-7,85 (м, 2H), 7,78-7,72 (м, 1H), 7,53-7,46 (м, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,36-7,21 (м, 3H), 3,30-3,20 (м, 1H), 2,18-2,05 (м, 2H), 1,99-1,80 (м, 6H)

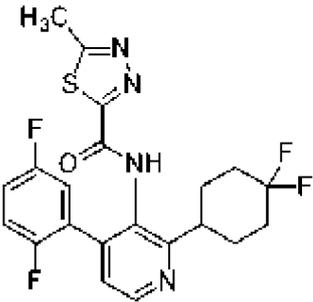
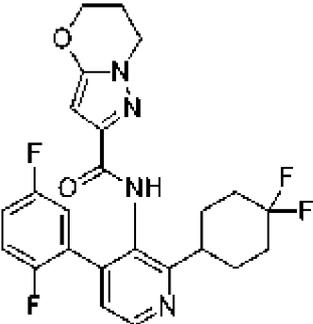
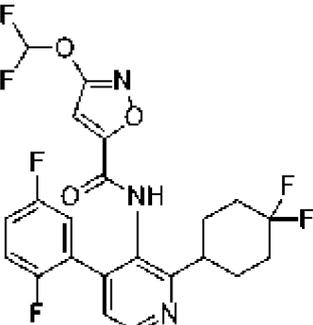
270	 <p style="text-align: center;">N-(2'-(4,4- дифторциклогексил)-3-фтор- [2,4'-бипиридин]-3'-ил)-1- (дифторметил)-1H-пирозол-4- карбоксамид</p>	0,022 г 47%	452,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,43-9,42 (м, 1H), 8,66-8,64 (м, 1H), 8,60-8,59 (м, 1H), 8,51-8,50 (м, 1H), 8,10 (д, $J=4,3$ Гц, 1H), 7,74-7,69 (м, 1H), 7,68 (т, $J=60,0$ , 1H), 7,52- 7,46 (м, 2H), 3,36- 3,28 (м, 1H), 2,18- 2,09 (м, 3H), 2,06- 2,03 (м, 1H), 2,02- 1,92 (м, 3H), 1,91- 1,80 (м, 1H)
271	 <p style="text-align: center;">N-(2'-(4,4- дифторциклогексил)-3-фтор- [2,4'-бипиридин]-3'-ил)-3- метоксиизотиазол-5- карбоксамид</p>	0,026 г 56%	449,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,75-9,74 (с, 1H), 8,69 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,51 (дт, $J=4,5$ , 1,4 Гц, 1H), 7,74 (ддд, $J=10,1$ , 8,7, 1,3 Гц, 1H), 7,54-7,50 (м, 2H), 7,20 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 4,00-3,98 (м, 3H), 3,37-3,30 (м, 1H), 2,20-2,10 (м, 3H), 2,06-2,03 (м, 1H), 2,01-1,93 (м, 3H), 1,92-1,84 (м, 1H)

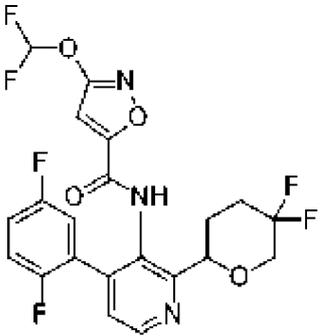
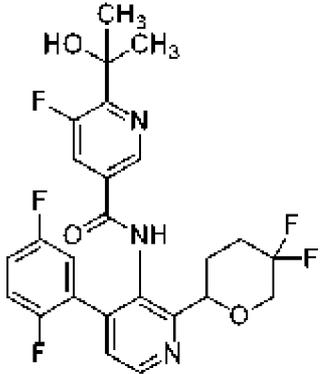
272	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-метил-5-(трифторметил)-1<i>H</i>-пиразол-3-карбоксамид</p>	0,026 г 54%	501,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,32-9,31 (с, 1H), 8,64 (дд, $J=5,1$ , 2,6 Гц, 1H), 7,35 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,28-7,16 (м, 3H), 7,13-7,12 (м, 1H), 4,08-4,06 (м, 3H), 3,33-3,25 (м, 1H), 2,19-2,09 (м, 3H), 2,04-2,01 (м, 1H), 1,97-1,76 (м, 4H)
273	 <p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-1-метил-5-(трифторметил)-1<i>H</i>-пиразол-3-карбоксамид</p>	0,029 г 60%	484,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,07-10,05 (с, 1H), 8,66-8,64 (м, 1H), 8,63-8,60 (м, 1H), 7,80-7,75 (м, 1H), 7,53 (дквинтет, $J=8,8$ , 3,2 Гц, 2H), 7,13-7,11 (м, 1H), 4,14-4,12 (м, 3H), 3,29-3,21 (м, 1H), 2,20-1,99 (м, 6H), 1,96-1,78 (м, 2H)
274	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-карбоксамид</p>	0,021 г 46%	463,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 8,65 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,24-7,14 (м, 3H), 3,22-3,15 (м, 2H), 2,20-2,11 (м, 2H), 2,09-2,02 (м, 2H), 1,99-1,84 (м, 4H), 1,40-1,34 (м, 6H)

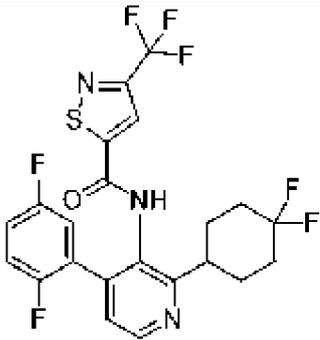
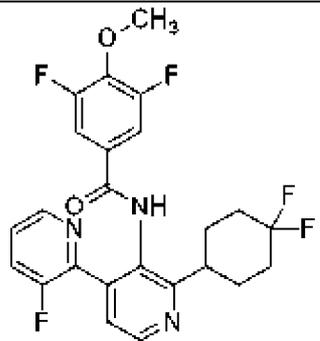
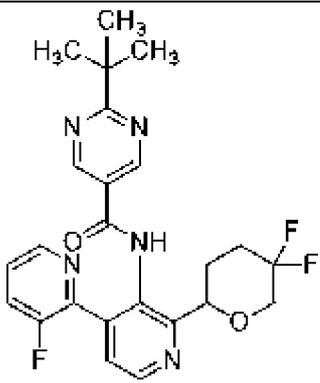
275	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(2,2,2-трифторэтил)-1<i>H</i>-1,2,3-триазол-4-карбоксамид</p>	0,025 г 53%	502,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,43 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,61-8,60 (м, 1H), 7,35 (дд, <i>J</i> =4,9, 1,3 Гц, 1H), 7,33-7,20 (м, 3H), 5,62-5,55 (м, 2H), 3,19-3,15 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 2H), 1,93-1,80 (м, 6H)
276	 <p>1-(<i>tert</i>-бутил)-<i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1<i>H</i>-1,2,3-триазол-4-карбоксамид</p>	0,032 г 71%	476,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,28 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,59 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,34-7,21 (м, 4H), 3,19-3,12 (м, 1H), 2,14-2,05 (м, 2H), 1,97-1,74 (м, 7H), 1,63 (с, 9H)
277	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(4-фторфенил)-1<i>H</i>-1,2,3-триазол-4-карбоксамид</p>	0,029 г 60%	514,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,49 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,62 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,02 (ддд, <i>J</i> =9,6, 5,0, 2,6 Гц, 2H), 7,50-7,45 (м, 2H), 7,37-7,35 (м, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,27-7,22 (м, 1H), 3,21-3,17 (м, 1H), 2,12-2,07

	1,2,3-триазол-4-карбоксамид			(м, 2H), 1,94-1,79 (м, 6H)
278	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(4-фторфенил)-2<i>H</i>-1,2,3-триазол-4-карбоксамид</p>	0,031 г 64%	514,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,37 (с, 1H), 8,64 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,13-8,07 (м, 2H), 7,53-7,47 (м, 2H), 7,39-7,38 (м, 1H), 7,36-7,22 (м, 3H), 3,23-3,18 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 2H), 1,98-1,83 (м, 6H)
279	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(<i>рац</i>-(тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1<i>H</i>-1,2,3-триазол-4-карбоксамид</p>	0,023 г 48%	504,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,29 (с, 1H), 8,59 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 7,34 (дд, <i>J</i> =4,9, 1,3 Гц, 1H), 7,33-7,19 (м, 3H), 4,52 (дд, <i>J</i> =13,9, 3,8 Гц, 1H), 4,40 (дд, <i>J</i> =14,0, 7,6 Гц, 1H), 4,23 (кд, <i>J</i> =6,9, 3,7 Гц, 1H), 3,74-3,69 (м, 1H), 3,67-3,61 (м, 1H), 3,18-3,12 (м, 1H), 2,11-2,05 (м, 2H), 2,03-1,68 (м, 9H), 1,64-1,55 (м, 1H)

280	 <p>1-(циклобутилметил)-N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-карбоксамид</p>	0,034 г 71%	488,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,27 (с, 1H), 8,59 (q, <i>J</i> =4,5 Гц, 1H), 8,56 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 7,34 (дд, <i>J</i> =4,9, 1,3 Гц, 1H), 7,33-7,19 (м, 3H), 4,44-4,42 (м, 2H), 3,18-3,11 (м, 1H), 2,83-2,76 (м, 1H), 2,11-2,05 (м, 2H), 2,02-1,94 (м, 2H), 1,94-1,72 (м, 10H)
281	 <p><i>рац</i>-1-(дифторметил)-N-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пирани-2-ил)пиридин-3-ил)-1H-пирозол-4-карбоксамид</p>	0,14 г 77%	471,2 (M+1)	(400 МГц, CD <sub>3</sub> CN) $\delta$ 8,62 (т, <i>J</i> =3,4 Гц, 1H), 8,61-8,58 (м, 1H), 8,40-8,36 (м, 1H), 8,01-7,99 (м, 1H), 7,45-7,42 (м, 1H), 7,56-7,24 (м, 2H), 7,23-7,11 (м, 3H), 4,89-4,85 (м, 1H), 4,09-4,01 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 2,38-2,04 (м, 4H)
282	 <p>N-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метилизотиазол-5-</p>	0,021 г 51%	450,2 (M+1)	(400 МГц, CD <sub>3</sub> CN) $\delta$ 8,65 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,33 (дд, <i>J</i> =4,9, 0,7 Гц, 1H), 7,22-7,11 (м, 3H), 3,19-3,18 (м, 1H), 2,51 (д, <i>J</i> =3,3 Гц, 3H), 2,18-2,12

	карбоксамид			(м, 2H), 2,03-1,86 (м, 6H)
283	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-метил-1,3,4-тиадиазол-2-карбоксамид</p>	0,023 г 54%	451,2 (M+1)	(400 МГц, CD <sub>3</sub> CN) δ 9,19 (с, 1H), 8,67 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,34 (дд, <i>J</i> =4,9, 0,8 Гц, 1H), 7,21-7,13 (м, 3H), 3,24-3,18 (м, 1H), 2,79 (д, <i>J</i> =3,9 Гц, 3H), 2,18-2,11 (м, 2H), 2,03-1,99 (м, 2H), 1,95-1,84 (м, 4H)
284	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-<i>b</i>][1,3]оксазин-2-карбоксамид</p>	0,028 г 63%	475,2 (M+1)	(400 МГц, MeOD) δ 8,58 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 7,34 (дд, <i>J</i> =5,0, 0,9 Гц, 1H), 7,21- 7,11 (м, 3H), 5,84 (с, 1H), 4,34 (дд, <i>J</i> =5,8, 4,7 Гц, 2H), 4,21 (т, <i>J</i> =6,2 Гц, 2H), 3,21- 3,15 (м, 1H), 2,32- 2,27 (м, 2H), 2,19- 2,10 (м, 2H), 2,07- 1,99 (м, 2H), 1,94- 1,91 (м, 2H), 1,91- 1,79 (м, 2H)
285	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-</p>	0,015 г 18%	486,2 (M+1)	(400 МГц, MeOD) δ 8,64 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 7,38-7,36 (м, 1H), 7,25 (т, <i>J</i> =71,2 Гц, 1H), 7,23-7,11 (м, 3H), 6,87 (с, 1H), 3,18-3,12 (м, 1H), 2,21-2,11 (м, 2H),

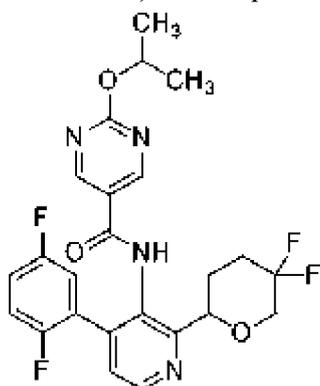
	4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(дифторметокси)изоксазол-5-карбоксамид			2,09-2,02 (м, 2H), 1,97-1,81 (м, 4H)
286	 <p><i>рац</i>-3-(дифторметокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифлортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,16 г 69%	488,2 (M+1)	(400 МГц, MeOD) $\delta$ 8,67 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,52-7,50 (м, 1H), 7,25 (т, $J=71,2$ Гц, 1H), 7,25-7,16 (м, 3H), 6,88 (с, 1H), 4,93-4,90 (м, 1H), 4,05-3,98 (м, 1H), 3,82-3,71 (м, 1H), 2,37-2,05 (м, 4H)
287	 <p><i>рац</i>-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифлортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)никотинамид</p>	0,11 г 69%	508,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,35 (с, 1H), 8,68 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,66 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=11,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,37 (тд, $J=9,5, 4,6$ Гц, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 5,36 (с, 1H), 4,93-4,90 (м, 1H), 3,94-3,88 (м, 1H), 3,83-3,72 (м, 1H), 2,32-2,20 (м, 3H), 1,98-1,95 (м, 1H), 1,52 (с, 6H)

288	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-(трифторметил)изотиазол-5-карбоксамид</p>	0,031 г 40%	504,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,74-10,68 (м, 1H), 8,66-8,63 (м, 1H), 8,35-8,33 (м, 1H), 7,40-7,38 (м, 1H), 7,37-7,23 (м, 3H), 3,24-3,16 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 2H), 2,04-1,77 (м, 6H)
289	 <p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-3,5-дифтор-4-метоксибензамид</p>	0,017 г 36%	478,2 (M+1)	(400 МГц, $CD_3OD$ ) $\delta$ 8,66 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,47 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,51-7,42 (м, 4H), 4,06 (с, 3H), 3,21-3,14 (м, 1H), 2,20-2,03 (м, 4H), 1,96-1,78 (м, 4H)
290	 <p><i>рац</i>-2-(<i>трет</i>-бутил)-<i>N</i>-(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	0,039 г 20%	472,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,45 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,71 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,48 (дт, $J=4,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,85 (ддд, $J=10,1, 8,6, 1,3$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=4,9, 1,1$ Гц, 1H), 7,52 (дт, $J=8,6, 4,3$ Гц, 1H), 4,96-4,94 (м, 1H), 3,91-3,90 (м, 1H),

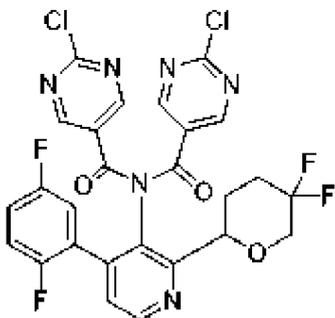
				3,80 (д, $J=18,9$ Гц, 1H), 2,32-2,26 (м, 3H), 2,02 (д, $J=0,3$ Гц, 1H), 1,37 (с, 9H)
--	--	--	--	--

## Пример 291

Синтез *rac*-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксиимидин-5-карбоксамида

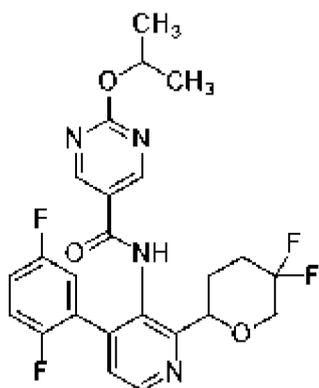


Стадия 1. Получение *rac*-2-хлор-*N*-(2-хлоримидин-5-карбонил)-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)имидин-5-карбоксамида



К смеси *rac*-4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-амина (0,065 г, 0,20 ммоль), 2-хлоримидин-5-карбоновой кислоты (0,51 г, 0,32 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,14 г, 0,56 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (3,3 мл). Раствор нагревали при 55°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,26 г, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (100 мл). Реакционную смесь промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-75% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,11 г, выход 87%): МС (ИЭР+)  $m/z$  607,2 (M+1), 609,2 (M+1).

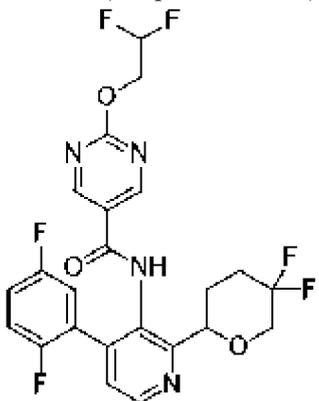
Стадия 2. Получение *rac*-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксиимидин-5-карбоксамида



К смеси *rac*-2-хлор-*N*-(2-хлорпиримидин-5-карбонил)-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (0,11 г, 0,17 ммоль) в безводном *N, N*-диметилформамиде (1 мл) добавляли 2-пропанол (0,58 мл) и 60% дисперсию гидроксида натрия в минеральном масле (0,035 г, 0,86 ммоль). Раствор нагревали до 65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-80% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,035 г, выход 40%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,21 (с, 1H), 8,89-8,86 (м, 2H), 8,67 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,52 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,28 (тк, *J*=7,9, 3,9 Гц, 2H), 5,27 (дт, *J*=12,4, 6,2 Гц, 1H), 4,92-4,90 (м, 1H), 3,95-3,88 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 2,32-2,15 (м, 3H), 1,98-1,93 (м, 1H), 1,35 (т, *J*=5,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 491,0 (M+1).

#### Пример 292

Синтез *rac*-2-(2,2-дифторэтокси)-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид

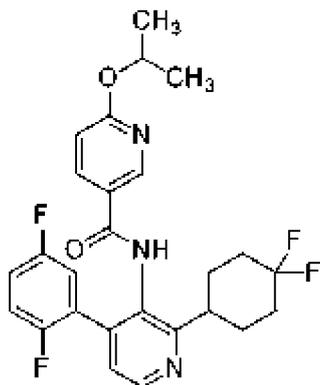


К смеси *rac*-2-хлор-*N*-(2-хлорпиримидин-5-карбонил)-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (0,15 г, 0,25 ммоль) в безводном *N, N*-диметилформамиде (1,2 мл) добавляли 2,2-дифторэтанол (2,5 мл) и 60% дисперсию гидроксида натрия в минеральном масле (0,049 г, 1,2 ммоль). Раствор нагревали до 45°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и

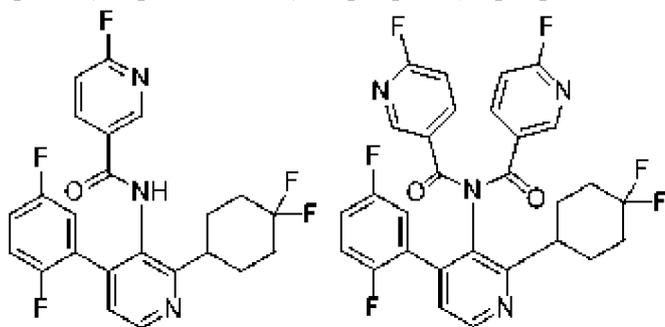
концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,090 г, выход 70%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,32 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,68 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,53 (дд,  $J=4,9, 0,7$  Гц, 1H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,32-7,26 (м, 2H), 6,44 (тт,  $J=54,3, 3,4$  Гц, 1H), 4,92 (д,  $J=10,5$  Гц, 1H), 4,71 (тд,  $J=15,0, 3,4$  Гц, 2H), 3,93-3,89 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 2,32-2,24 (м, 3H), 1,98-1,95 (м, 1H); МС (ИЭР+)  $m/z$  513,2 (M+1).

### Пример 293

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-изопропоксиникотинамида



Стадия 1. Получение смеси *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-фторникотинамида и *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-фтор-*N*-(6-фторникотиноил)никотинамида

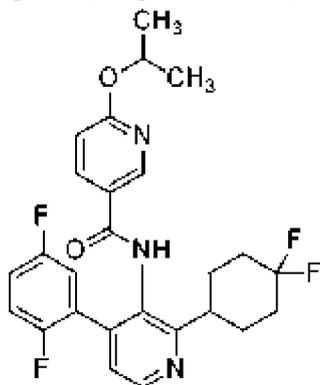


К смеси 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина

(0,10 г, 0,31 ммоль), 6-фторникотиновой кислоты (0,052 г, 0,37 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,19 г, 0,74 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (5,1 мл). Раствор нагревали при 55°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,40 г, 3,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (100 мл). Реакционную смесь промывали 1 М гидроксидом натрия (20 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-80% этилацетата в гептане, получали указанные в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,14 г,

выход 100%): МС (ИЭР+)  $m/z$  448,2 (M+1), 571,2 (M+1).

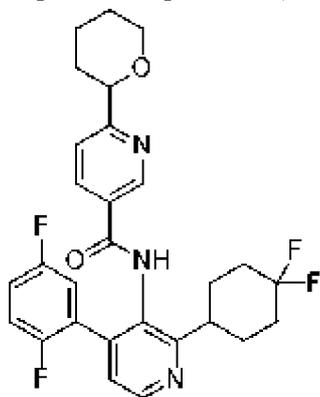
Стадия 2. Получение смеси *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-изопропоксиникотинамида



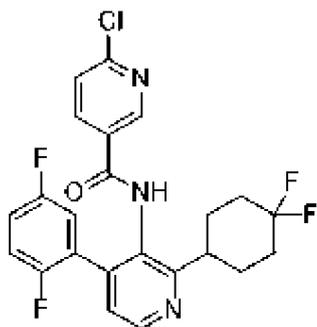
К смеси *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-фторникотинамида и *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-фтор-*N*-(6-фторникотиноил)никотинамида (0,14 г, 0,32 ммоль) добавляли *трет*-бутоксид калия (0,36 г, 3,2 ммоль), 2-пропанол (0,25 мл) и безводный 1,4-диоксан (1,6 мл). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 90°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разводили этилацетатом (100 мл) и промывали 1 М раствором гидроксида натрия (30 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-80% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,054 г, выход 34%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,03 (с, 1H), 8,61 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,55 (д, *J*=2,2 Гц, 1H), 7,96 (дд, *J*=8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,36 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 7,33 (тд, *J*=8,8, 4,2 Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 6,81 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 5,30 (дт, *J*=12,4, 6,2 Гц, 1H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,11-2,06 (м, 2H), 1,98-1,80 (м, 6H), 1,31 (д, *J*=6,2 Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  488,2 (M+1).

Пример 294

Синтез *rac*-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)никотинамида



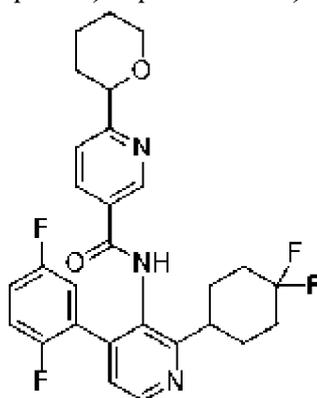
Стадия 1. Получение 6-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)никотинамида



К смеси 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина

(0,52 г, 1,6 ммоль), 6-хлорникотиновой кислоты (0,38 г, 2,4 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (1,3 г, 5,1 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (32 мл). Раствор нагревали при 60°C в течение 1 минуты, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (2,1 г, 16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили метанолом (5 мл) и 10 М раствором гидроксида натрия (3 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь далее разводили этилацетатом (100 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-50% этилацетата в гептане, получали указанные в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,41 г, выход 56%): МС (ИЭР+) *m/z* 464,2 (M+1); 466,2 (M+1).

Стадия 2. Получение *rac-N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)никотинамида

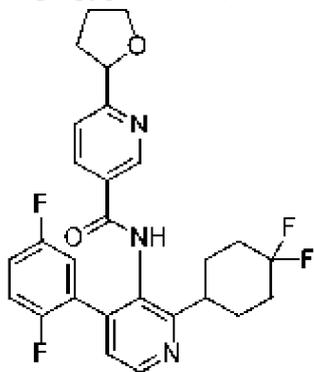


К 6-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)никотинамиду (0,050 г, 0,11 ммоль) добавляли тетрагидропиран-2-карбоновую кислоту (0,24 г, 0,18 ммоль), (4,4''-ди-трет-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфат (0,0012 г, 0,0011 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никель (0,0024 г, 0,011 ммоль), 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридин (0,0043 г, 0,016 ммоль), карбонат цезия (0,063 г, 0,19 ммоль) и *N,N*-диметилформамид (1,8 мл). Подкрышечное пространство сосуда заполняли азотом, сосуд герметично закрывали и реакцию смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L

(440 нм) в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (50 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (25 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,27 г, выход 45%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,25 (с, 1H), 8,80 (дд, *J*=2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,62 (т, *J*=4,2 Гц, 1H), 8,06 (дд, *J*=8,2, 2,3 Гц, 1H), 7,53 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 7,38-7,36 (м, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,30-7,21 (м, 2H), 4,42 (дд, *J*=11,2, 2,2 Гц, 1H), 4,09-4,04 (м, 1H), 3,61-3,55 (м, 1H), 3,23-3,15 (м, 1H), 2,15-2,04 (м, 2H), 2,03-1,82 (м, 8H), 1,73-1,62 (м, 1H), 1,61-1,52 (м, 2H), 1,43-1,33 (м, 1H); МС (ИЭР+) *m/z* 514,2 (M+1).

#### Пример 295

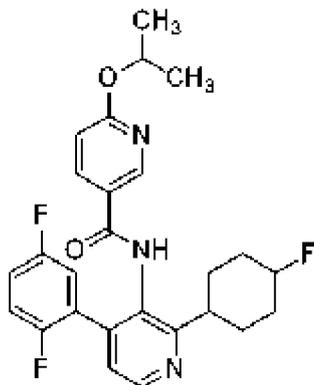
Синтез *рац-N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-(тетрагидрофуран-2-ил)никотинамида



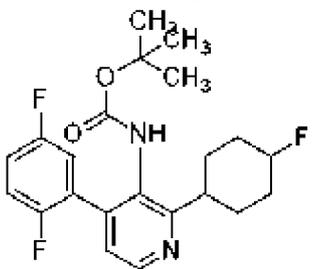
К 6-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)никотинамиду (0,050 г, 0,11 ммоль) добавляли тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту (0,21 г, 0,18 ммоль), (4,4''-ди-трет-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфат (0,0012 г, 0,0011 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никель (0,0024 г, 0,011 ммоль), 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридин (0,0043 г, 0,016 ммоль), карбонат цезия (0,063 г, 0,19 ммоль) и *N,N*-диметилформамид (1,8 мл). Подкрышечное пространство сосуда заполняли азотом, сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (50 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (25 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-60% этилацетата в гептане, а затем с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 20-90% ацетонитрила в воде с 0,5% муравьиной кислоты, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,17 г, выход 30%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,27-10,23 (м, 1H), 8,83-8,80 (м, 1H), 8,64-8,61 (м, 1H), 8,07-8,04 (м, 1H), 7,54-7,52 (м, 1H), 7,37 (дд, *J*=4,9, 0,8 Гц, 1H), 7,37-7,31 (м, 1H), 7,29-7,22 (м, 2H), 4,96-4,93 (м, 1H), 4,03-3,97 (м, 1H), 3,90-3,85 (м, 1H), 3,23-3,15 (м, 1H), 2,39-2,30 (м, 1H), 2,16-2,05 (м, 2H), 2,02-1,79 (м, 9H); МС (ИЭР+) *m/z* 500,2 (M+1).

Пример 296 и 297

Синтез *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-ил)-6-изопропоксиникотинамида P1 и P2

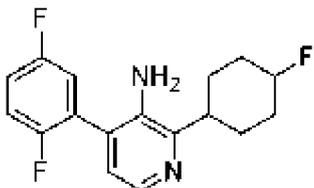


Стадия 1. Получение *трет*-бутил(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-ил)карбамата



К *трет*-бутил-*N*-[2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]карбамату (0,50 г, 1,5 ммоль) добавляли 4-фторциклогексанкарбоновую кислоту (0,28 г, 1,9 ммоль), (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфат (0,017 г, 0,015 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никель (0,032 г, 0,15 ммоль), 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (0,059 г, 0,22 ммоль), карбонат цезия (0,67 г, 2,1 ммоль) и *N,N*-диметилформаид (24 мл). Подкрышечное пространство сосуда заполняли азотом, сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (200 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 0-40% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,27 г, выход 45%): МС (ИЭР+)  $m/z$  407,4 (M+1); 407,4 (M+1).

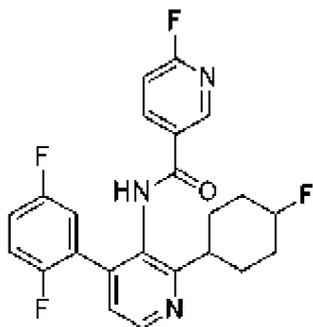
Стадия 2. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-амина



К *трет*-бутил(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-ил)карбамату (0,27 г, 0,66 ммоль) добавляли 4 М раствор хлористоводородной кислоты в

1,4-диоксане (3,3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (200 мл), промывали 5 М гидроксидом натрия (10 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии элюируя градиентом 0-50% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде слегка желтого масла (0,19 г, выход 94%): МС (ИЭР+)  $m/z$  307,2 (M+1).

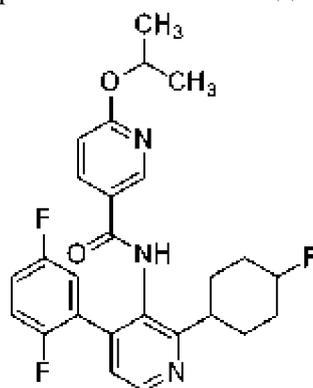
Стадия 3. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-ил)-6-фторникотинамида



К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-амина

(0,19 г, 0,62 ммоль), 6-фторникотиновой кислоты (0,12 г, 0,82 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,43 г, 1,7 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (10 мл). Раствор нагревали при 65°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,80 г, 1,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (125 мл). Реакционную смесь промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-75% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,23 г, выход 88%): МС (ИЭР+)  $m/z$  430,2 (M+1), 430,2 (M+1).

Стадия 4. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-ил)-6-изопропоксиникотинамида P1 и P2

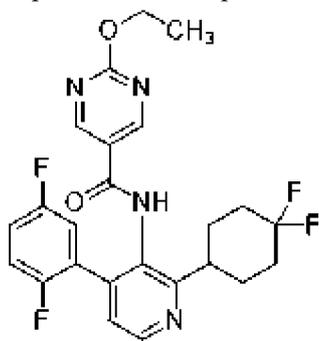


К смеси *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-ил)-6-фторникотинамида (0,23 г, 0,54 ммоль) добавляли *трет*-бутоксид калия (0,61 г, 5,4 ммоль),

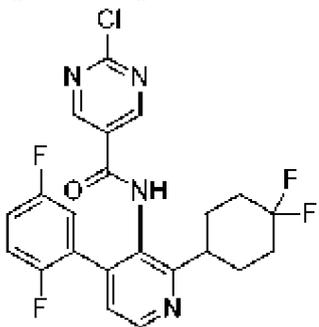
2-пропанол (0,41 мл) и безводный 1,4-диоксан (2,7 мл). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разводили этилацетатом (150 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-75% этилацетата в гептане, а затем с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя с помощью 30-85% ацетонитрила в воде с 0,5% муравьиной кислотой, получали указанные в заголовке соединения в виде бесцветных твердых веществ *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-ил)-6-изопропоксиникотинамида P1 (0,024 г, выход 18%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,02 (с, 1H), 8,61 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,54 (дд, *J*=2,5, 0,6 Гц, 1H), 7,96 (дд, *J*=8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,27-7,20 (м, 2H), 6,81 (дд, *J*=8,7, 0,6 Гц, 1H), 5,30 (квintет, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,93-4,80 (м, 1H), 3,12-3,06 (м, 1H), 2,04-1,90 (м, 4H), 1,67-1,51 (м, 4H), 1,31 (д, *J*=6,2 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 470,2 (M+1). *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-ил)-6-изопропоксиникотинамид P2 (0,039 г, выход 30%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,03 (с, 1H), 8,58 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,54 (дд, *J*=2,5, 0,6 Гц, 1H), 7,97 (дд, *J*=8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,28-7,19 (м, 2H), 6,82 (дд, *J*=8,7, 0,6 Гц, 1H), 5,31 (квintет, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,69-4,55 (м, 1H), 3,04-2,98 (м, 1H), 2,14-2,09 (м, 2H), 1,82-1,70 (м, 4H), 1,51-1,42 (м, 2H), 1,30 (т, *J*=7,0 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 470,2 (M+1).

#### Пример 298

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид



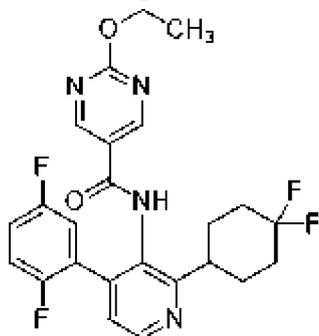
Стадия 1. Получение 2-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид



К смеси 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина

(0,15 г, 0,46 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,088 г, 0,56 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,30 г, 1,2 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (7,7 мл). Раствор нагревали при 60°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,60 г, 4,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (100 мл). Реакционную смесь промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-50% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,20 г, выход 91%): МС (ИЭР+)  $m/z$  465,0 (M+1), 467,2 (M+1).

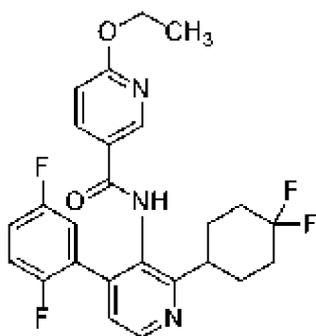
Стадия 2. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид



К смеси 2-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (0,10 г, 0,22 ммоль) в безводном этаноле (2,1 мл) добавляли 60% дисперсию гидроксида натрия в минеральном масле (0,021 г, 0,54 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл), промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,062 г, выход 60%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,22 (с, 1H), 8,87 (д, *J*=2,7 Гц, 2H), 8,63 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, *J*=4,9, 0,8 Гц, 1H), 7,35 (тд, *J*=8,6, 4,0 Гц, 1H), 7,30-7,21 (м, 2H), 4,42 (к, *J*=7,1 Гц, 2H), 3,21-3,17 (м, 1H), 2,13-1,82 (м, 8H), 1,37-1,34 (м, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  475,2 (M+1).

Пример 299

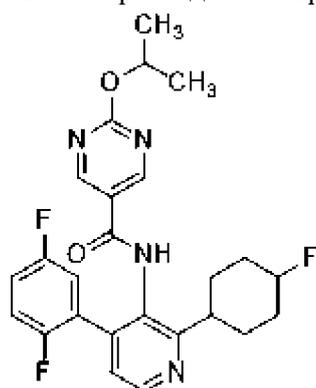
Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-этоксиникотинамида



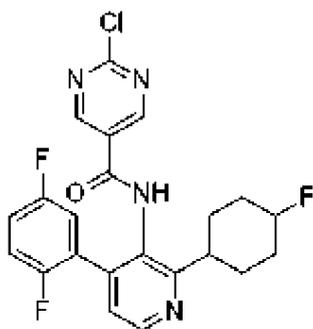
К смеси 6-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)никотинамида (0,10 г, 0,22 ммоль), безводного этанола (0,10 мл) и 1,2-диоксана (0,84 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (0,19 г, 1,7 ммоль). Раствор нагревали до 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (125 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,062 г, выход 60%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,05 (с, 1H), 8,61 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,55 (дд, *J*=2,5, 0,6 Гц, 1H), 7,98 (дд, *J*=8,7, 2,5 Гц, 1H), 7,36 (дд, *J*=4,9, 0,8 Гц, 1H), 7,33 (тд, *J*=8,9, 4,3 Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 6,87 (дд, *J*=8,7, 0,6 Гц, 1H), 4,36 (к, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,19-3,17 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 2H), 1,94-1,81 (м, 6H), 1,33 (т, *J*=7,0 Гц, 3H); МС (ИЭР+) *m/z* 474,2 (M+1).

Пример 300 и 301

Синтез *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамида P1 и P2



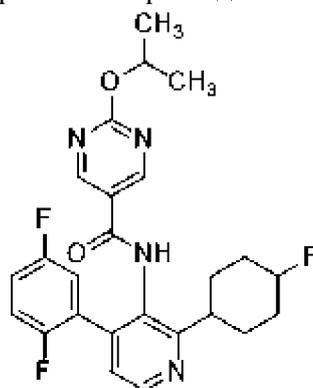
Стадия 1. Получение 2-хлор-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида



К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-амина

(0,15 г, 0,49 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,10 г, 0,64 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,34 г, 1,3 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (10 мл). Раствор нагревали при 60°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,63 г, 4,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 7 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и развели этилацетатом (125 мл). Реакционную смесь промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,076 г, выход 35%): МС (ИЭР+) *m/z* 447,2 (M+1), 449,0 (M+1).

Стадия 2. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид P1 и P2

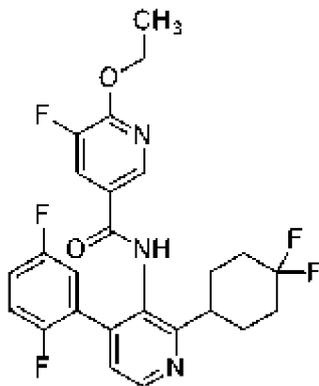


В сосуд, содержащий 2-хлор-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (0,23 г, 0,54 ммоль), добавляли безводный *N,N*-диметилформаид (1,1 мл), 2-пропанол (1,3 мл) и 60% дисперсию гидроксида натрия в минеральном масле (0,041 г, 1,7 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, развели этилацетатом (100 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-70% этилацетата в гептане, а затем с помощью обращенно-фазной

колоночной хроматографии, элюируя с помощью 30-90% ацетонитрила в воде с 0,5% муравьиной кислотой, получали указанные в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамида P1 (0,024 г, выход 29%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,19 (с, 1H), 8,86 (с, 2H), 8,63 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,29-7,21 (м, 2H), 5,27 (квинтет, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,94-4,81 (м, 1H), 3,10-3,10 (м, 1H), 2,04-1,92 (м, 4H), 1,67-1,55 (м, 4H), 1,34 (д, *J*=6,2 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 471,0 (M+1). *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамида P2 (0,026 г, выход 32%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,20 (с, 1H), 8,86 (д, *J*=3,3 Гц, 2H), 8,60 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,34 (дк, *J*=9,1, 4,5 Гц, 2H), 7,29-7,21 (м, 2H), 5,27 (квинтет, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,68-4,55 (м, 1H), 3,06-3,00 (м, 1H), 2,13-2,09 (м, 2H), 1,85-1,70 (м, 4H), 1,56-1,47 (м, 2H), 1,33 (т, *J*=7,1 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 471,0 (M+1).

### Пример 302

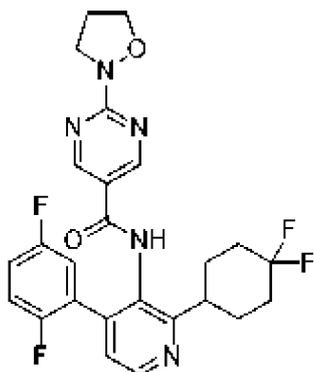
Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-этокси-5-фторникотинамида



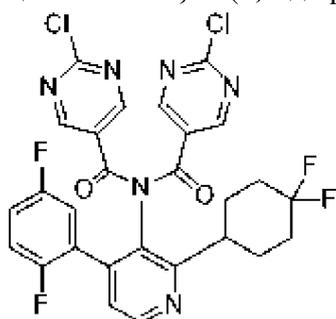
К смеси *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5,6-дифторникотинамида (0,048 г, 0,10 ммоль) и безводного этанола (1,0 мл) добавляли 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,008 г, 0,2 ммоль). Смесь нагревали до 50°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (125 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-70% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,025 г, выход 45%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,13 (с, 1H), 8,62 (т, *J*=4,3 Гц, 1H), 8,39-8,37 (м, 1H), 7,92 (дд, *J*=11,0, 2,0 Гц, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,29-7,20 (м, 2H), 4,47 (к, *J*=7,0 Гц, 2H), 3,20-3,14 (м, 1H), 2,14-2,05 (м, 2H), 1,99-1,80 (м, 6H), 1,39-1,35 (м, 3H); МС (ИЭР+) *m/z* 492,0 (M+1).

### Пример 303

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(изоксазолидин-2-ил)пиримидин-5-карбоксамида

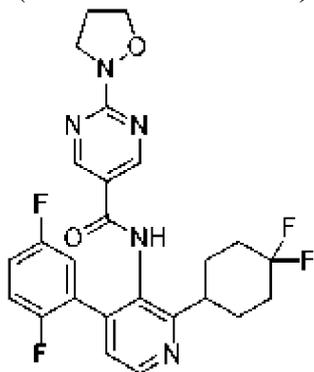


Стадия 1. Получение 2-хлор-*N*-(2-хлорпиримидин-5-карбонил)-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида



К смеси 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина (0,25 г, 0,77 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,18 г, 1,2 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,53 г, 2,1 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (15 мл) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (1,0 г, 7,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 5°C и разводили 2-пропанолом (2 мл) и 10 М гидроксидом натрия (1 мл). Через 1 ч реакцию смесь разводили этилацетатом (100 мл). Реакционную смесь промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-50% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,36 г, выход 77%): МС (ИЭР+)  $m/z$  605,2 (M+1), 606,2 (M+1), 607,2 (M+1).

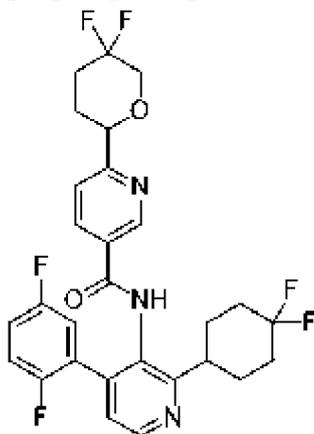
Стадия 2. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(изоксазолидин-2-ил)пиримидин-5-карбоксамида



К смеси 2-хлор-*N*-(2-хлорпиримидин-5-карбонил)-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (0,054 г, 0,089 ммоль), безводного *N, N*-диметилформамида (1,0 мл) и изоксазолидина гидрохлорида (0,019 г, 0,18 ммоль) добавляли *трет*-бутоксид калия (0,049 г, 0,36 ммоль). Раствор нагревали до 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили метанолом (2 мл) и 50% гидроксидом натрия (1 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-100% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,062 г, выход 60%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,08 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 8,61 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,37 (дд, *J*=4,9, 0,8 Гц, 1H), 7,34 (дт, *J*=8,7, 4,1 Гц, 1H), 7,30-7,20 (м, 2H), 3,95 (дд, *J*=8,9, 5,0 Гц, 2H), 3,85 (дд, *J*=8,6, 6,1 Гц, 2H), 3,19-3,16 (м, 1H), 2,31-2,24 (м, 2H), 2,13-2,06 (м, 2H), 1,99-1,80 (м, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 502,0 (M+1).

#### Пример 304

Синтез *рац*-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)никотинамида

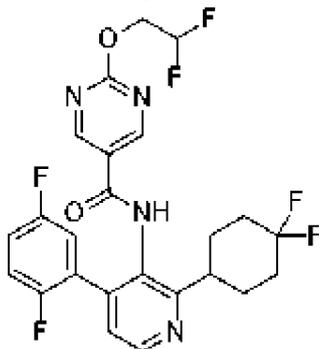


К 6-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)никотинамиду (0,050 г, 0,11 ммоль) добавляли 5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоновую кислоту (0,046 г, 0,27 ммоль), (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфат (0,0018 г, 0,0016 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никель (0,0035 г, 0,016 ммоль), 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (0,0065 г, 0,024 ммоль), карбонат цезия (0,095 г, 0,29 ммоль) и *N, N*-диметилформамид (2,7 мл). Подкрышечное пространство сосуда заполняли азотом, сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 48 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (25 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной

хроматографии, элюируя с помощью 10-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,27 г, выход 45%):  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,28 (с, 1H), 8,83 (дд,  $J=2,2$ , 0,7 Гц, 1H), 8,62 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,10 (дд,  $J=8,2$ , 2,3 Гц, 1H), 7,57 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,38 (дд,  $J=4,9$ , 0,7 Гц, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,28-7,21 (м, 2H), 4,73-4,70 (м, 1H), 4,10-4,04 (м, 1H), 3,93-3,82 (м, 1H), 3,22-3,17 (м, 1H), 2,31-2,21 (м, 3H), 2,14-2,06 (м, 2H), 1,99-1,71 (м, 7H); МС (ИЭР+)  $m/z$  550,2 (M+1).

#### Пример 305

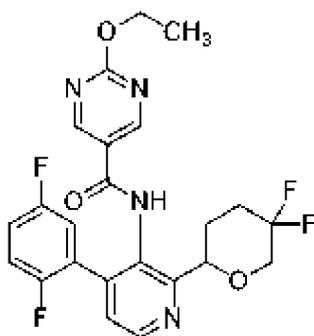
Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-(2,2-дифторэтокси)пиримидин-5-карбоксамида



К смеси 2-хлор-*N*-(2-хлорпиримидин-5-карбонил)-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (0,087 г, 0,14 ммоль), безводного *N,N*-диметилформамида (1,4 мл) и 2,2-дифторэтанола (1,4 мл) добавляли 60% дисперсию гидроксида натрия в минеральном масле (0,010 г, 0,43 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили метанолом (1 мл) и этилацетатом (100 мл), и промывали 1 М гидроксидом натрия (2 × 50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-50% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,062 г, выход 60%):  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,29 (с, 1H), 8,92 (д,  $J=3,2$  Гц, 2H), 8,63 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,39-7,38 (м, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 6,44 (тт,  $J=54,3$ , 3,4 Гц, 1H), 4,71 (тд,  $J=15,0$ , 3,4 Гц, 2H), 3,23-3,17 (м, 1H), 2,14-2,05 (м, 2H), 2,03-1,81 (м, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  511,2 (M+1).

#### Пример 306

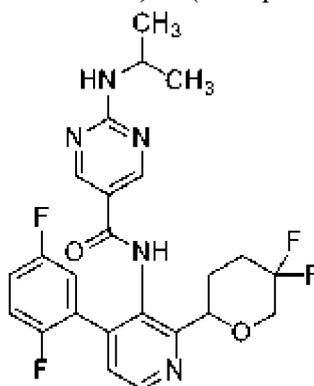
Синтез *rac*-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамида



К смеси *rac*-2-хлор-*N*-(2-хлорпиримидин-5-карбонил)-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (0,15 г, 0,25 ммоль) в этаноле (2,5 мл) и 60% дисперсии гидроксида натрия в минеральном масле (0,049 г, 1,2 ммоль). Смесь нагревали до 45°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,083 г, выход 70%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,24 (с, 1H), 8,90-8,87 (м, 2H), 8,67 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,53 (дд, *J*=4,9, 0,8 Гц, 1H), 7,39-7,32 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 4,93-4,90 (м, 1H), 4,45-4,40 (м, 2H), 3,95-3,88 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 2,32-2,15 (м, 3H), 1,99-1,93 (м, 1H), 1,35 (дд, *J*=9,1, 5,0 Гц, 3H); МС (ИЭР+) *m/z* 477,2 (M+1).

#### Пример 307

Синтез *rac*-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-(изопропиламино)пиримидин-5-карбоксамида

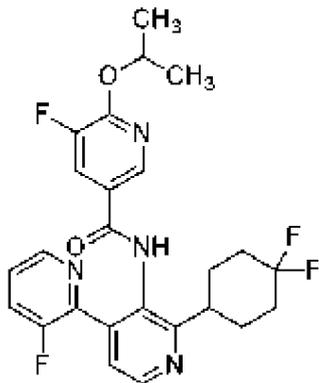


К смеси *rac*-2-хлор-*N*-(2-хлорпиримидин-5-карбонил)-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (0,13 г, 0,21 ммоль), 2-аминопропана (0,062 г, 1,0 ммоль) и безводного *N,N*-диметилформамида (2,1 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,36 мл). Раствор нагревали до 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (125 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-100%

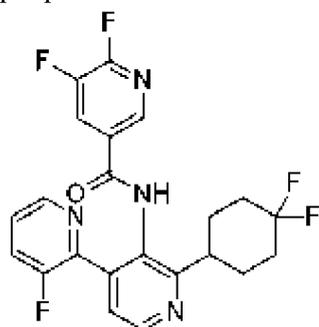
этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,054 г, выход 52%):  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,83 (с, 1H), 8,64 (д,  $J=4,8$  Гц, 2H), 8,58 (ушир. с, 1H), 7,79 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 7,49 (дд,  $J=4,9, 0,9$  Гц, 1H), 7,34 (тд,  $J=8,8, 4,4$  Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H), 4,89-4,86 (м, 1H), 4,14-4,05 (м, 1H), 3,96-3,89 (м, 1H), 3,77 (дт,  $J=20,0, 12,0$  Гц, 1H), 2,34-2,13 (м, 3H), 1,97-1,92 (м, 1H), 1,15 (д,  $J=6,4$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  490,2 (M+1).

#### Пример 308

Синтез *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-изопропоксиникотинамида



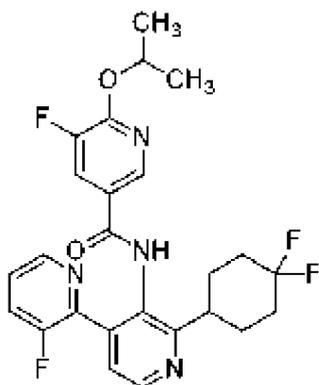
Стадия 1. Получение *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5,6-дифторникотинамида



К смеси 2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина

(0,075 г, 0,24 ммоль), 2,3-дифторпиридин-5-карбоновой кислоты (0,058 г, 0,37 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,17 г, 0,68 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (4,9 мл) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,32 г, 2,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл). Реакционную смесь промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 0-80% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (0,085 г, выход 78%): МС (ИЭР+)  $m/z$  449,4 (M+1).

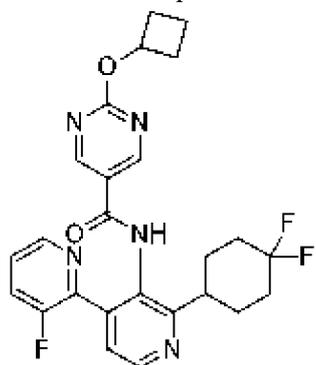
Стадия 2. Получение *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-изопропоксиникотинамида



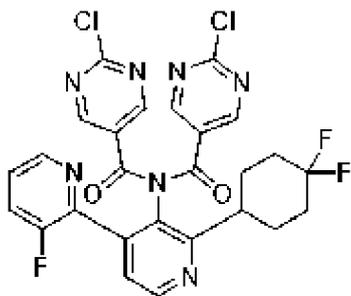
К смеси *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5,6-дифторникотинамида (0,085 г, 0,19 ммоль), безводного *N, N*-диметилформамида (1,0 мл) и безводного 2-пропанола (1,0 мл) добавляли 60% дисперсию гидроксида натрия в минеральном масле (0,005 г, 0,2 ммоль). Раствор нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (125 мл), затем промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-80% этилацетата в гептане, а затем с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-95% ацетонитрила в воде, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,028 г, выход 30%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,17-10,13 (м, 1H), 8,65 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,45 (дт, *J*=4,5, 1,4 Гц, 1H), 8,36 (д, *J*=2,0 Гц, 1H), 7,89 (дд, *J*=11,1, 2,0 Гц, 1H), 7,81 (ддд, *J*=10,1, 8,6, 1,3 Гц, 1H), 7,50-7,45 (м, 2H), 5,38 (дт, *J*=12,4, 6,2 Гц, 1H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,14-2,06 (м, 2H), 1,95-1,83 (м, 6H), 1,36-1,32 (м, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 489,2 (M+1).

#### Пример 309

Синтез 2-циклобутокси-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамида

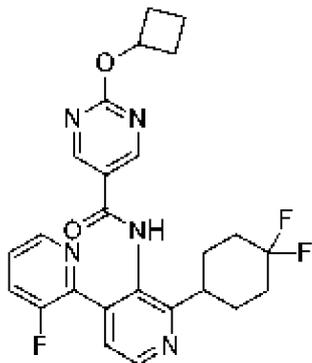


Стадия 1. Получение 2-хлор-*N*-(2-хлорпиримидин-5-карбонил)-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамида



К смеси 2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина (0,084 г, 0,27 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,052 г, 0,33 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,14 г, 0,55 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (5,5 мл) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,35 г, 2,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл). Реакционную смесь промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-75% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (0,085 г, выход 78%): МС (ИЭР+)  $m/z$  588,4 (M+1), 589,4 (M+1), 590,4 (M+1).

Стадия 2. Получение 2-циклобутокси-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид

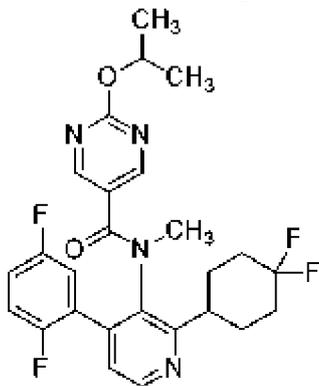


К смеси 2-хлор-*N*-(2-хлорпиримидин-5-карбонил)-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид (0,061 г, 0,10 ммоль), безводного *N,N*-диметилформамида (0,50 мл) и циклобутанола (0,37 г, 5,1 ммоль) добавляли 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,012 г, 0,51 ммоль). Раствор нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (125 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-100% этилацетата в гептане, а затем с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-95% ацетонитрил в воде, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,028 г, выход

30%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,24 (с, 1H), 8,83 (с, 2H), 8,65 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,45 (дт,  $J=4,6, 1,5$  Гц, 1H), 7,82 (ддд,  $J=10,1, 8,6, 1,3$  Гц, 1H), 7,50 (дд,  $J=8,6, 4,2$  Гц, 1H), 7,46 (дд,  $J=4,9, 1,3$  Гц, 1H), 5,18 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 3,21-3,19 (м, 1H), 2,46-2,38 (м, 2H), 2,14-2,06 (м, 4H), 1,98-1,79 (м, 7H), 1,70-1,64 (м, 1H); МС (ИЭР+)  $m/z$  484,2 (M+1).

#### Пример 310

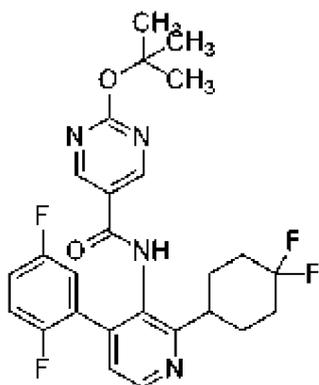
Синтез  $N$ -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропокси- $N$ -метилпиримидин-5-карбоксамида



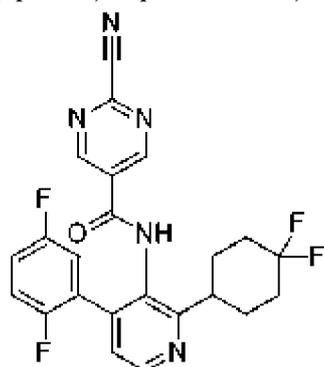
К смеси  $N$ -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропокси- $N$ -метилпиримидин-5-карбоксамида (0,10 г, 0,20 ммоль) и безводного  $N, N$ -диметилформамида (2,0 мл) добавляли 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,025 г, 0,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем добавляли метилйодид (0,087 г, 0,038 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония ( $2 \times 50$  мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-60% этилацетата в гептане, затем с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-90% ацетонитрила в воде, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,052 г, выход 51%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц; ДМСО- $d_6$ , 2:1 смесь ротамеров)  $\delta$  8,67 (т,  $J=4,7$  Гц, 3H), 8,53 (с, 2H), 7,81 (с, 4H), 7,49-7,35 (м, 5H), 7,32-7,24 (м, 4H), 7,19-7,16 (м, 1H), 6,93-6,89 (м, 2H), 5,26 (т,  $J=6,2$  Гц, 1H), 5,14 (квинтет,  $J=6,2$  Гц, 2H), 3,36-3,27 (м, 13H), 2,21-1,81 (м, 22H), 1,66-1,62 (м, 2H), 1,34 (д,  $J=6,2$  Гц, 5H), 1,26 (т,  $J=6,7$  Гц, 12H); МС (ИЭР+)  $m/z$  503,2 (M+1).

#### Пример 311

Синтез 2-(*трет*-бутокси)- $N$ -(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида



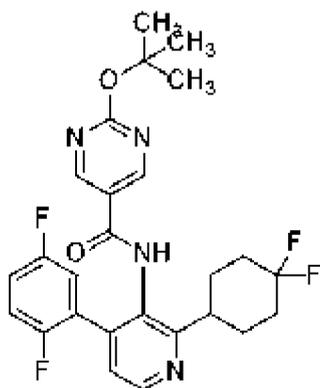
Стадия 1. Получение 2-циано-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида



К смеси 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина

(0,13 г, 0,40 ммоль), 2-цианопиримидин-5-карбоновой кислоты (0,90 г, 0,60 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,52 г, 0,40 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (8,0 мл). Раствор нагревали при 55°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,31 г, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и развели метанолом (1 мл) и этилацетатом (150 мл). Реакционную смесь промывали 1 М гидроксидом натрия (20 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-75% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (0,18 г, выход 99%): МС (ИЭР+)  $m/z$  456,4 (M+1).

Стадия 2. Получение 2-(*tert*-бутоксид)-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида



К смеси 2-циано-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида (0,18 г, 0,40 ммоль), *трет*-бутанола (0,10 мл) и безводного *N,N*-диметилформамида (1,2 мл) добавляли *трет*-бутоксид калия (0,045 г, 0,40 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 85°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (150 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,034 г, выход 16%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,18 (с, 1H), 8,83 (с, 2H), 8,62 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,29-7,22 (м, 2H), 3,21-3,19 (м, 1H), 2,11-2,06 (м, 2H), 1,99-1,82 (м, 6H), 1,59 (с, 9H); МС (ИЭР+) *m/z* 503,3 (M+1).

#### Пример 312

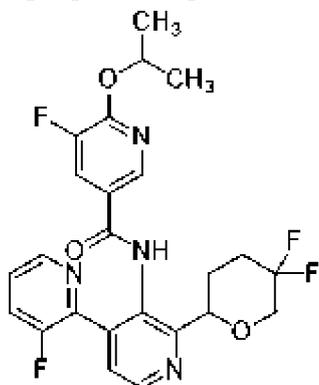
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР
312	<p><i>рац</i>-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5-оксопирролидин-2-</p>	0,074 г 63%	438,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,43 (д, <i>J</i> =0,4 Гц, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,68 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,90-7,89 (м, 1H), 7,48 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,38 (тд, <i>J</i> =9,2, 4,6 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 2H), 5,07 (дд, <i>J</i> =8,1, 3,9 Гц, 1H), 3,20 (дт, <i>J</i> =13,8, 6,9 Гц, 1H), 2,32-2,24 (м, 1H),

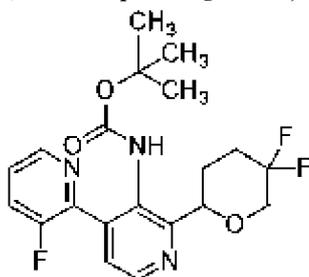
	ил)пиридин-3-ил)-2- изопропилпиримидин-5- карбоксамид			2,16 (дт, $J=10,4, 5,4$ Гц, 1H), 2,01-1,96 (м, 1H), 1,29 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
--	---	--	--	--

## Пример 313

Синтез *рац*-*N*-(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-изопропоксиникотинамида

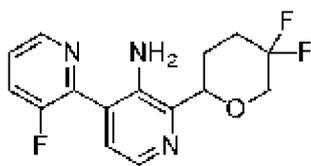


Стадия 1. Получение *рац*-*трет*-бутил(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата



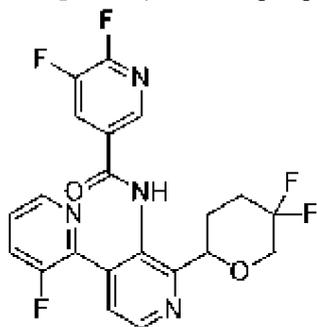
К *трет*-бутил(2'-хлор-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамату (0,80 г, 2,5 ммоль) добавляли 5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-карбоновую кислоту (0,62 г, 3,7 ммоль), (4,4"-ди-*трет*-бутил-2,2"-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфат (0,028 г, 0,025 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никель (0,054 г, 0,25 ммоль), 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (0,099 г, 0,37 ммоль), карбонат цезия (1,4 г, 4,2 ммоль) и *N,N*-диметилформаид (41 мл). Подкрышечное пространство сосуда заполняли азотом, сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (300 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (100 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 0-80% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,81 г, выход 79%): МС (ИЭР+)  $m/z$  410,1 (M+1).

Стадия 2. Получение *рац*-2'-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина



К *рац-терт*-бутил(2'-(5,5-дифлортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамату (0,81 г, 2,0 ммоль) добавляли 4 М раствор хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 40°C, перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (120 мл), промывали 1 М гидроксидом натрия (2 × 100 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-95% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде слегка желтого твердого вещества (0,52 г, выход 86%): МС (ИЭР+)  $m/z$  310,0 (M+1).

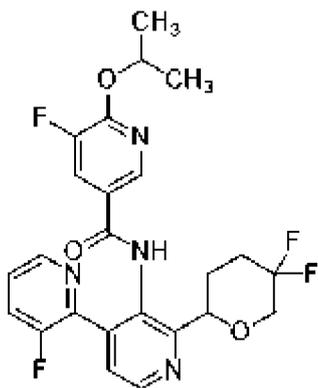
Стадия 3. Получение *рац-N*-(2'-(5,5-дифлортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5,6-дифторникотинамида



К смеси *рац*-2'-(5,5-дифлортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина

(0,15 г, 0,49 ммоль), 2,3-дифторпиридин-5-карбоновой кислоты (0,092 г, 0,58 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,19 г, 0,73 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (10 мл). Раствор перемешивали в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,63 г, 4,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (150 мл). Реакционную смесь промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-75% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (0,054 г, выход 25%): МС (ИЭР+)  $m/z$  450,3 (M+1).

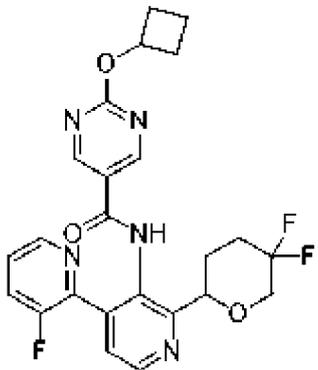
Стадия 4. Получение *рац-N*-(2'-(5,5-дифлортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-изопропоксиникотинамида



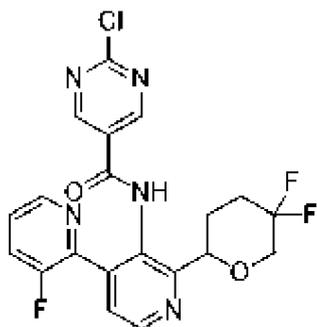
К смеси *rac*-*N*-(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5,6-дифторникотинамида (0,054 г, 0,12 ммоль), 2-пропанола (1,2 мл) и безводного *N,N*-диметилформамида (1,2 мл) добавляли 60% дисперсию гидроксида натрия в минеральном масле (0,048 г, 1,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде слегка розового твердого вещества (0,017 г, выход 29%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,19 (с, 1H), 8,69 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,45 (дт, *J*=3,0, 1,5 Гц, 1H), 8,37 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,90 (дд, *J*=11,1, 1,9 Гц, 1H), 7,82 (ддд, *J*=10,1, 8,6, 1,3 Гц, 1H), 7,60 (дд, *J*=4,8, 0,7 Гц, 1H), 7,50 (ддд, *J*=8,6, 5,5, 3,1 Гц, 1H), 5,41-5,35 (м, 1H), 4,93-4,90 (м, 1H), 3,95-3,89 (м, 1H), 3,79-3,68 (м, 1H), 2,37-2,13 (м, 3H), 2,02-1,97 (м, 1H), 1,36-1,32 (м, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 491,2 (M+1).

#### Пример 314

Синтез *rac*-2-циклобутокси-*N*-(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид

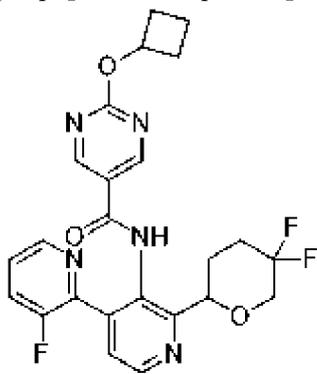


Стадия 1. Получение *rac*-2-хлор-*N*-(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид



К смеси *рац*-2'-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина (0,13 г, 0,40 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,077 г, 0,49 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,15 г, 0,61 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (8,1 мл). Раствор перемешивали в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,52 г, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 48 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (120 мл). Реакционную смесь промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,024 г, выход 13%): МС (ИЭР+)  $m/z$  450,2 (M+1),  $m/z$  452,4 (M+1).

Стадия 2. Получение *рац*-2-циклобутокси-*N*-(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамида

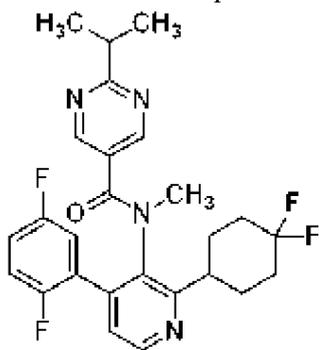


К смеси *рац*-2-хлор-*N*-(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамида (0,024 г, 0,053 ммоль), циклобутанола (0,53 мл) и безводного *N,N*-диметилформамида (0,53 мл) добавляли 60% дисперсию гидроксида натрия в минеральном масле (0,006 г, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде слегка желтого твердого вещества (0,014 г, выход 51%):  $^1\text{H-NMR}$

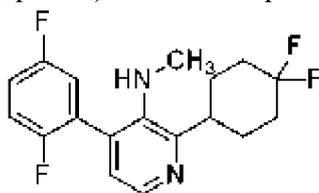
ЯМР (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,30 (с, 1H), 8,86-8,82 (м, 2H), 8,70 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,46 (дт,  $J=3,1, 1,5$  Гц, 1H), 7,83 (ддд,  $J=10,1, 8,6, 1,3$  Гц, 1H), 7,60 (дд,  $J=4,8, 1,0$  Гц, 1H), 7,52-7,48 (м, 1H), 5,22-5,14 (м, 1H), 4,94-4,92 (м, 1H), 3,95-3,88 (м, 1H), 3,83-3,72 (м, 1H), 2,46-2,37 (м, 2H), 2,35-2,24 (м, 2H), 2,23-2,05 (м, 3H), 2,02-1,96 (м, 1H), 1,85-1,76 (м, 1H), 1,71-1,62 (м, 1H); МС (ИЭР+)  $m/z$  486,2 (M+1).

### Пример 315

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропил-*N*-метилпиримидин-5-карбоксамид

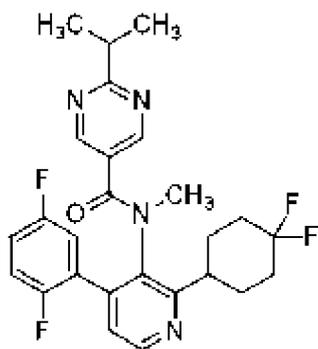


Стадия 1. Получение хлороводородной соли 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-*N*-метилпиридин-3-амина



К смеси *трет*-бутил(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата (0,15 г, 0,35 ммоль) и безводного *N, N*-диметилформамида (3,5 мл) добавляли 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,056 г, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 мин. Йодметан (0,15 г, 1,1 ммоль) добавляли к реакционной смеси при температуре окружающей среды и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония ( $3 \times 50$  мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в 4 М хлороводороде в 1,4-диоксане (9 мл) и перемешивали при 45°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo* и очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-100% этилацетата в гептане, а затем 0-16% метанола в этилацетате, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (0,13 г, выход 99%): МС (ИЭР+)  $m/z$  339,4 (M+1).

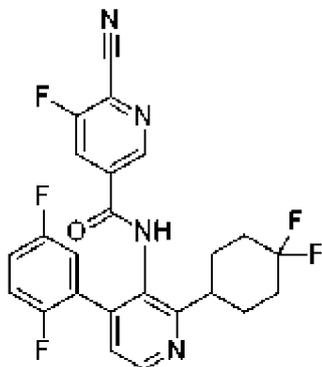
Стадия 2. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропил-*N*-метилпиримидин-5-карбоксамид



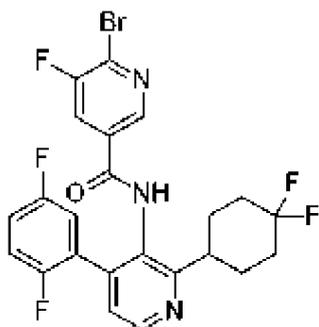
К смеси хлористоводородной соли 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-*N*-метилпиридин-3-амина (0,13 г, 0,35 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,16 г, 0,94 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,54 г, 2,1 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (9,4 мл). Раствор нагревали до 50°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,91 г, 7,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл). Реакционную смесь промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-60% этилацетата в гептане, затем с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-95% ацетонитрила в воде, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,024 г, выход 13%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>, 2:1 смесь ротамеров)  $\delta$  8,69-8,68 (м, 1H), 8,67 (дд,  $J=5,1, 2,9$  Гц, 2H), 8,63 (д,  $J=2,8$  Гц, 2H), 7,97-7,95 (м, 4H), 7,53-7,44 (м, 2H), 7,43-7,36 (м, 3H), 7,30-7,24 (м, 2H), 7,23 (дд,  $J=4,9, 1,2$  Гц, 2H), 7,22-7,17 (м, 1H), 6,81-6,77 (м, 2H), 3,37 (с, 6H), 3,34-3,28 (м, 2H), 3,19 (дт,  $J=13,8, 6,9$  Гц, 1H), 3,10-3,04 (м, 2H), 3,03 (д,  $J=3,1$  Гц, 3H), 2,21-1,81 (м, 23H), 1,65-1,61 (м, 2H), 1,29 (т,  $J=6,0$  Гц, 6H), 1,19 (дд,  $J=6,9, 2,8$  Гц, 12H); МС (ИЭР+)  $m/z$  487,2 (M+1).

#### Пример 316

Синтез 6-циано-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фторникотинамида



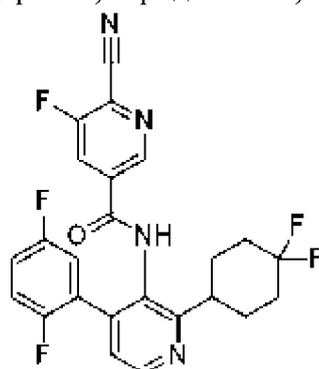
Стадия 1. Получение 6-бром-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фторникотинамида



К смеси 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина

(0,22 г, 0,67 ммоль), 6-бром-5-фтор-пиридин-3-карбоновой кислоты (0,22 г, 1,0 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,51 г, 2,0 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (13 мл). Раствор нагревали при 50°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (1,3 г, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разводили метанолом (5 мл) и 5 М гидроксидом натрия (1 мл) и нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (150 мл). Реакционную смесь промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,30 г, выход 85%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,73-8,71 (м, 1H), 8,48-8,47 (м, 1H), 7,83-7,80 (м, 1H), 7,61-7,59 (м, 1H), 7,23 (т, *J*=3,9 Гц, 1H), 7,18-7,06 (м, 3H), 3,02-2,94 (м, 1H), 2,31-2,12 (м, 4H), 2,00-1,92 (м, 2H), 1,88-1,71 (м, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 527,3 (M+1), *m/z* 529,4 (M+1).

Стадия 2. Получение 6-циано-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фторникотинамида

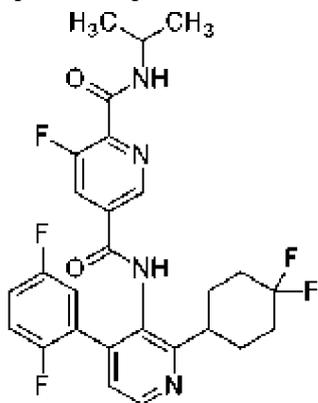


Смесь 6-бром-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фторникотинамида (0,30 г, 0,57 ммоль), цианида цинка (II) (0,049 г, 0,42 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (0,065 г, 0,057 ммоль) и безводного *N,N*-диметилформамида (1,1 мл) обрызгивали азотом в течение 5 мин. Сосуд под микроволновым облучением герметично закрывали и нагревали до 150°C в течение 15 мин под микроволновым облучением. Реакционную смесь охлаждали до температуры

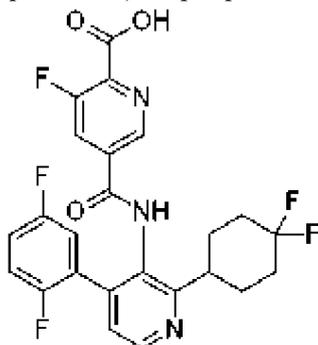
окружающей среды и разводили этилацетатом (125 мл). Органическую фазу промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,23 г, выход 86%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,62-10,60 (м, 1H), 8,82 (д,  $J=1,3$  Гц, 1H), 8,65 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,33-8,30 (м, 1H), 7,40 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,39-7,23 (м, 3H), 3,22-3,15 (м, 1H), 2,13-2,05 (м, 2H), 2,05-1,78 (м, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  473,2 (M+1).

#### Пример 317

Синтез *N*-5-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-фтор-*N*<sup>2</sup>-изопропилпиридин-2,5-дикарбоксиамида

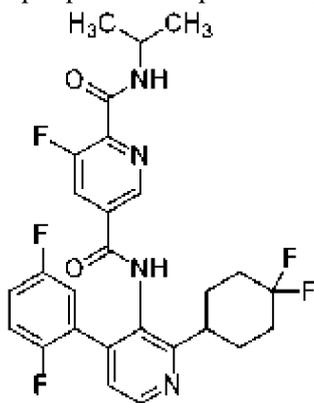


Стадия 1. Получение 5-((2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамоил)-3-фторпиколиновой кислоты



К смеси 6-циано-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фторникотинамида (0,22 г, 0,47 ммоль) и тетрагидрофурана (1 мл) добавляли концентрированную хлористоводородную кислоту (8,0 мл). Раствор нагревали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-95% ацетонитрила в воде, с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенной смеси, используемой на следующей стадии как есть (0,11 г, выход 28%): МС (ИЭР+)  $m/z$  492,4 (M+1).

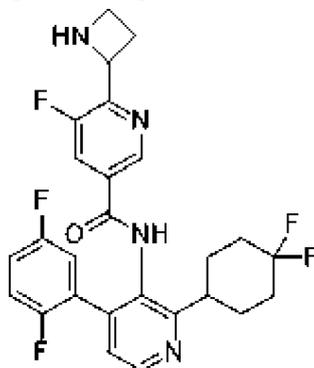
Стадия 2. Получение *N*-5-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-

3-ил)-3-фтор-*N*<sup>2</sup>-изопропилпиридин-2,5-дикарбоксамида

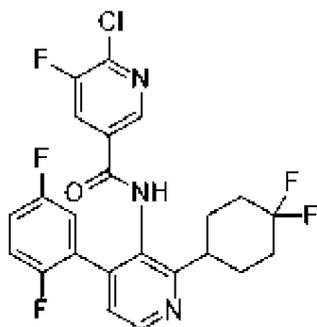
Смесь 5-((2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамоил)-3-фторпиколиновой кислоты (0,11 г, 0,22 ммоль) и безводного дихлорметана (2,2 мл) охлаждали на бане с ледяной водой, затем добавляли оксалилхлорид (0,055 г, 0,43 ммоль) и безводный *N,N*-диметилформамид (0,01 мл). Охлажденную реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем добавляли смесь изопропиламина (0,13 г, 2,2 ммоль), *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,28 г, 0,38 ммоль) и безводного дихлорметана (2,2 мл). Реакционную смесь нагревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 20-90% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,23 г, выход 86%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 1H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 10,45 (с, 1H), 8,67-8,66 (м, 1H), 8,65 (дд, *J*=5,2, 2,8 Гц, 1H), 8,60-8,58 (м, 1H), 8,10 (дд, *J*=10,5, 1,6 Гц, 1H), 7,40 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,38-7,23 (м, 3H), 4,12-4,04 (м, 1H), 3,23-3,16 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 2H), 2,03-1,80 (м, 6H), 1,18-1,14 (м, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 533,2 (M+1).

## Пример 318

Синтез *rac*-6-(азетидин-2-ил)-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фторникотинамида



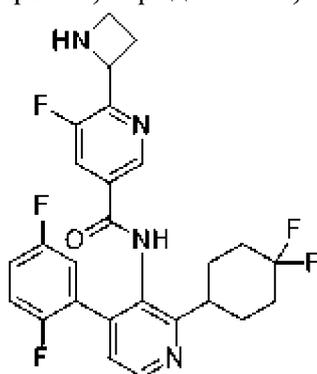
Стадия 1. Получение 6-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фторникотинамида



К смеси 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина

(0,090 г, 0,28 ммоль), 6-хлор-5-фторникотиновой кислоты (0,073 г, 0,42 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,22 г, 0,83 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (5,6 мл). Раствор нагревали при 50°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,54 г, 4,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили метанолом (5 мл), 5 М раствором гидроксида натрия (3 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь далее разводили этилацетатом (100 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-60% этилацетата в гептане, получали указанные в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,13 г, выход 100%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75-8,70 (м, 1H), 8,52-8,47 (м, 1H), 7,91-7,86 (м, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 7,19-7,06 (м, 3H), 3,03-2,94 (м, 1H), 2,32-2,11 (м, 4H), 2,00-1,91 (м, 2H), 1,89-1,70 (м, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 482,4 (M+1); 484,4 (M+1).

Стадия 2. Получение *rac*-6-(азетидин-2-ил)-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фторникотинамида

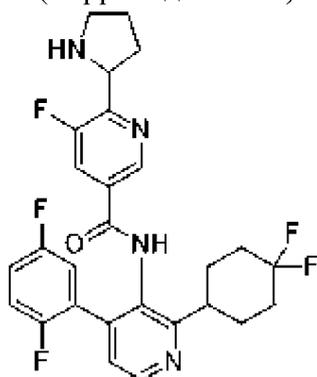


К 6-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фторникотинамиду (0,13 г, 0,28 ммоль) добавляли 1-*трет*-бутиловый сложный эфир азетидин-1,2-дикарбоновой кислоты (0,088 г, 0,44 ммоль), (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфат (0,0033 г, 0,0029 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никель (0,0064 г, 0,029 ммоль), 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (0,012 г, 0,044 ммоль), карбонат

цезия (0,16 г, 0,50 ммоль) и *N, N*-диметилформаид (7,3 мл). Подкрышечное пространство сосуда заполняли азотом, сосуд герметично закрывали и реакцию смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (50 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (25 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очистку остатка проводили с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-70% этилацетата в гептане. Бесцветное масло растворяли в трифторуксусной кислоте (2,2 мл) и перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и промывали смесью 1:1 1 М гидроксида натрия:солевого раствора (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 20-100% этилацетата в гептане, затем 0-25% метанола в этилацетате, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,056 г, выход 38%): МС (ИЭР+) *m/z*: 503,2 (M+1).

#### Пример 319

Синтез соли *рац-N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-(пирролидин-2-ил)никотинамидтрифторуксусной кислоты

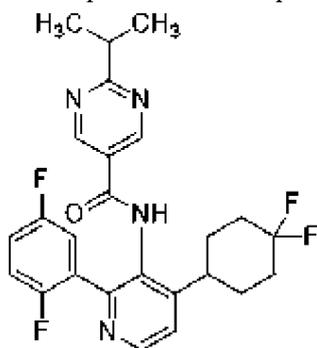


К *рац*-6-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фторникотинамиду (0,10 г, 0,21 ммоль) добавляли (трет-бутоксикарбонил)пролин (0,067 г, 0,31 ммоль), (4,4''-ди-трет-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-кN)фенил-кC]иридия (III) гексафторфосфат (0,0023 г, 0,0021 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никель (0,0046 г, 0,021 ммоль), 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридин (0,0084 г, 0,031 ммоль), карбонат цезия (0,11 г, 0,35 ммоль) и *N, N*-диметилформаид (5,2 мл). Подкрышечное пространство сосуда заполняли азотом, сосуд герметично закрывали и реакцию смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-70% этилацетата в гептане с получением неочищенной смеси, которую сразу растворяли в безводном дихлорметане (3,0 мл) и трифторуксусной кислоте (3,0 мл), затем перемешивали в течение

1 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 50-100% этилацетата в гептане, затем 0-25% метанола в этилацетате, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,031 г, выход 28%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,53-10,50 (м, 1H), 9,42-9,25 (м, 2H), 8,74-8,72 (м, 1H), 8,67-8,64 (м, 1H), 8,16-8,12 (м, 1H), 7,40-7,38 (м, 1H), 7,37-7,24 (м, 3H), 5,07-5,03 (м, 1H), 3,44-3,37 (м, 1H), 3,22-3,18 (м, 1H), 2,49-2,42 (м, 1H), 2,17-1,78 (м, 12H); МС (ИЭР+)  $m/z$  517,2 (M+1).

#### Пример 320

Синтез *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

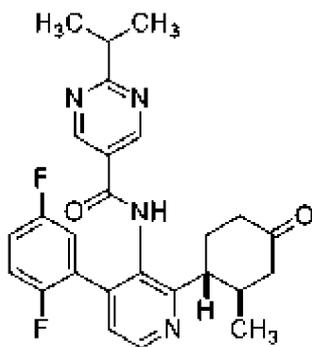


К смеси 4-(4,4-дифторциклогексил)-2-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина

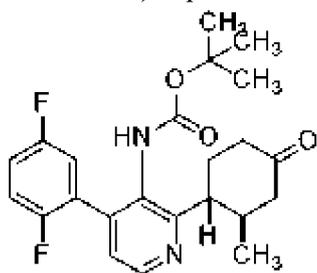
(0,16 г, 0,44 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,13 г, 0,75 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,34 г, 1,3 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (8,9 мл). Раствор нагревали при 60°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,57 г, 4,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили метанолом (5 мл), 5 М раствором гидроксида натрия (3 мл) и перемешивали в течение 1 ч при 50°C. Реакционную смесь далее разводили этилацетатом (100 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,13 г, выход 60%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,37 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,61 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 7,56 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 7,35-7,21 (м, 3H), 3,20 (дт,  $J=13,8, 6,9$  Гц, 1H), 3,07-3,00 (м, 1H), 2,11-1,83 (м, 6H), 1,77-1,67 (м, 2H), 1,29 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  473,2 (M+1).

#### Пример 321

Синтез *rac*-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-((анти)-2-метил-4-оксоциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

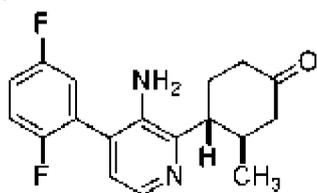


Стадия 1. Получение *рац-трет*-бутил(4-(2,5-дифторфенил)-2-((*анти*)-2-метил-4-оксоциклогексил)пиридин-3-ил)карбамата



К *трет*-бутил(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамату (0,50 г, 1,5 ммоль) добавляли 2-метил-4-оксо-циклогексанкарбоновую кислоту (0,46 г, 2,9 ммоль), (4,4''-ди-трет-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-kN)фенил-kC]иридия (III) гексафторфосфат (0,016 г, 0,015 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никель (0,032 г, 0,15 ммоль), 4-трет-бутил-2-(4-трет-бутил-2-пиридил)пиридин (0,059 г, 0,22 ммоль), карбонат цезия (1,0 г, 3,1 ммоль) и *N,N*-диметилацетамид (37 мл). Подкрышечное пространство сосуда заполняли азотом, сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (250 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл), водой (2 × 50 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-75% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (0,61 г, выход 100%): МС (ИЭР+)  $m/z$  417,4 (M+1).

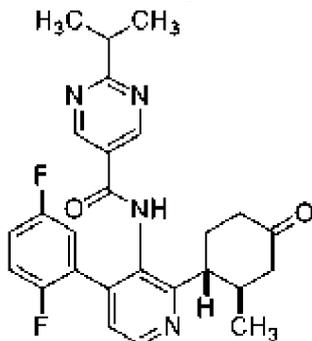
Стадия 2. Получение *рац-(анти)*-4-(3-амино-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)-3-метилциклогексан-1-она



К *рац-трет*-бутил(4-(2,5-дифторфенил)-2-((*анти*)-2-метил-4-оксоциклогексил)пиридин-3-ил)карбамату (0,61 г, 1,5 ммоль) добавляли 4 М хлороводород в 1,4-диоксане (7,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (200 мл) и промывали 1

М гидроксидом натрия (2 × 50 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 15-100% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,25 г, выход 51%): МС (ИЭР+)  $m/z$  317,4 (M+1).

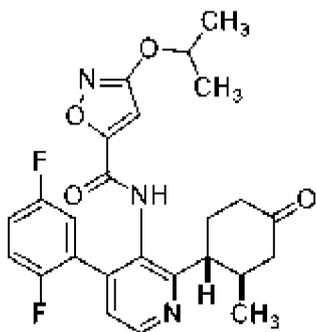
Стадия 3. Получение *рац-N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-((анти)-2-метил-4-оксоциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



К смеси *рац*-(анти)-4-(3-амино-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)-3-метилциклогексан-1-она (0,063 г, 0,20 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,068 г, 0,40 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,14 г, 0,56 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (8,0 мл). Раствор нагревали при 60°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,51 г, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили метанолом (5 мл), 5 М раствором гидроксида натрия (3 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь дополнительно разводили этилацетатом (150 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-100% этилацетата в гептане, затем с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-95% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,053 г, выход 56%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,47-10,42 (м, 1H), 8,99 (с, 2H), 8,66 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,41-7,35 (м, 2H), 7,29-7,26 (м, 2H), 3,24-3,17 (м, 2H), 2,55-2,47 (м, 1H), 2,36-2,22 (м, 4H), 2,15-2,10 (м, 1H), 1,90-1,85 (м, 1H), 1,30-1,25 (м, 6H), 0,69-0,65 (м, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  465,4 (M+1).

#### Пример 322

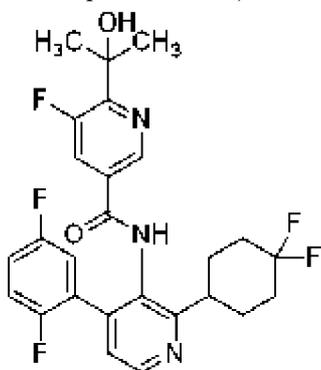
Синтез *рац-N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-((анти)-2-метил-4-оксоциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



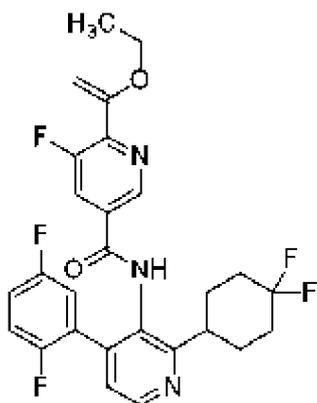
К смеси *рац-(анти)-4-(3-амино-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)-3-метилциклогексан-1-она* (0,063 г, 0,20 ммоль), 3-изопропоксизоксазол-5-карбоновой кислоты (0,068 г, 0,40 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,14 г, 0,56 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (8,0 мл). Раствор нагревали при 60°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,51 г, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили метанолом (5 мл), 5 М раствором гидроксида натрия (3 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь дополнительно разводили этилацетатом (150 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-100% этилацетата в гептане, затем с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-95% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,068 г, выход 72%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,70 (д, *J*=0,2 Гц, 1H), 8,65 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,39-7,36 (м, 2H), 7,34-7,24 (м, 2H), 6,82 (с, 1H), 4,83 (дт, *J*=12,2, 6,1 Гц, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H), 2,55-2,46 (м, 1H), 2,37-2,23 (м, 4H), 2,13-2,08 (м, 1H), 1,87-1,83 (м, 1H), 1,33 (т, *J*=7,8 Гц, 6H), 0,67-0,63 (м, 3H); МС (ИЭР+) *m/z* 470,2 (M+1).

#### Пример 323

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)никотинамида

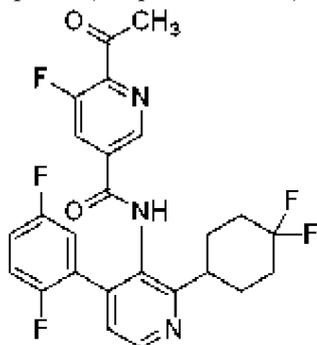


Стадия 1. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-6-(1-этоксивинил)-5-фторникотинамида



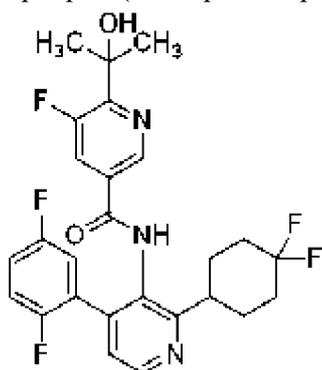
Смесь 6-хлор-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фторникотинамида (0,75 г, 1,6 ммоль) и *N, N*-диметилформамида (20 мл) обрызгивали азотом в течение 10 мин. Реакционный сосуд герметично закрывали, затем добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (0,84 г, 2,3 ммоль) и комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) и дихлорметана (0,26 г, 0,31 ммоль) и нагревали до 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, реакцию развели этилацетатом (300 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (3 × 50 мл), водой (2 × 50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органическую фракцию сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 15-75% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (0,41 г, выход 51%): МС (ИЭР+)  $m/z$  518,4 (M+1).

Стадия 2. Получение 6-ацетил-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фторникотинамида



К смеси 6-ацетил-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фторникотинамида (0,41 г, 0,79 ммоль) и безводного тетрагидрофурана (3,9 мл) на бане со льдом/водой добавляли 4 М хлористоводородную кислоту в воде (2,8 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь развели этилацетатом (300 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (10 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток использовали как есть без дополнительной очистки (0,38 г, выход 99%): МС (ИЭР+)  $m/z$  490,4 (M+1).

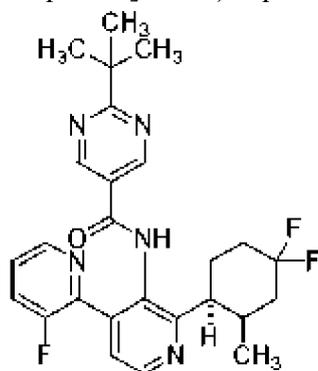
Стадия 3. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)никотинамида



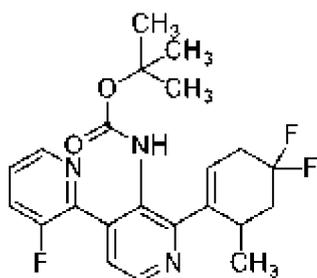
К смеси 6-ацетил-*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фторникотинамида (0,41 г, 0,79 ммоль) и безводного тетрагидрофурана (8,2 мл) на бане со льдом/водой добавляли 3М метилмагния бромид в тетрагидрофуране (2,2 мл). Реакционную смесь выдерживали на бане со льдом/водой в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (150 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 15-75% этилацетата в гептане, а затем с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 20-95% ацетонитрила в воде, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,065 г, выход 15%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; CD<sub>3</sub>CN) δ 8,70 (с, 1H), 8,66 (дд, *J*=4,2, 2,5 Гц, 2H), 7,83 (дд, *J*=11,4, 1,7 Гц, 1H), 7,33 (дд, *J*=4,9, 0,7 Гц, 1H), 7,24-7,13 (м, 3H), 4,94 (с, 1H), 3,20-3,18 (м, 1H), 2,19-2,12 (м, 3H), 2,04-1,94 (м, 2H), 1,90-1,86 (м, 3H), 1,57-1,55 (м, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 506,4 (M+1).

Пример 324

Синтез 2-(*трет*-бутил)-*N*-(2'-(*рац*-(*син*)-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамида

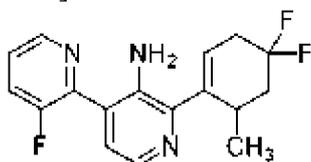


Стадия 1. Получение *рац*-*трет*-бутил(2'-(4,4-дифтор-6-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата



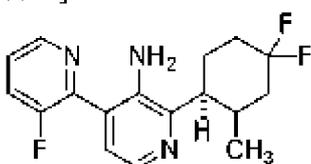
Смесь *tert*-бутил(2'-хлор-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата (2,0 г, 6,2 ммоль) в диоксане (37 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли *N*-[(*Z*)-(4,4-дифтор-2-метилциклогексилден)амино]-4-метилбензолсульфонамид (3,0 г, 9,5 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладий (0) (0,57 г, 0,62 ммоль), трициклогексилфосфина тетрафторборат (0,48 г, 1,3 ммоль) и *tert*-бутоксид лития (1,5 г, 18,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили в этилацетате (500 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (2 × 50 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-80% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси соединений, перенесенных далее, в виде бесцветного масла (2,4 г): МС (ИЭР+) *m/z* 420,4 (M+1).

Стадия 2. Получение *rac*-2'-(4,4-дифтор-6-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина



Смесь *tert*-бутил(2'-(4,4-дифтор-6-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата и 4 М хлористоводородной кислоте в 1,4-диоксане (28,3 мл) нагревали до 40°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили этилацетатом (500 мл) и 5 М гидроксидом натрия (50 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток представляет собой смесь соединений, используемую как есть без дополнительной очистки (1,8 г): МС (ИЭР+) *m/z* 320,4 (M+1).

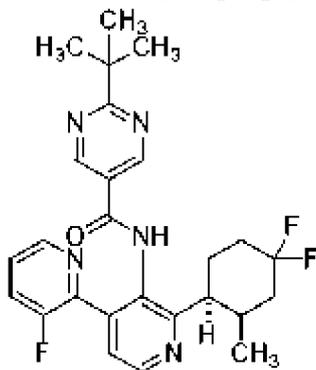
Стадия 3. Получение 2'-(*rac*-(*syn*)-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина



Смесь *rac*-2'-(4,4-дифтор-6-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-

амин (1,6 г, 5,0 ммоль) в этаноле (84 мл) и уксусной кислоте (50 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли формиат аммония (3,2 г, 50 ммоль) и 10% гидроксид палладия на углеводе (1,8 г). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, затем добавляли формиат аммония (3,7 г, 59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч, затем добавляли формиат аммония (3,7 г, 59 ммоль) и 10% гидроксид палладия на углеводе (1,4 г). Реакционную смесь перемешивали при 80°C дополнительно 18 ч, затем добавляли формиат аммония (2,4 г, 38 ммоль) и 10% гидроксид палладия на углеводе (1,4 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 80°C. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили в этилацетате (500 мл), фильтровали через слой целита и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-50% этилацетата в гептане с получением смеси соединений, используемых без дополнительной очистки (0,78 г): МС (ИЭР+)  $m/z$  322,4 (M+1).

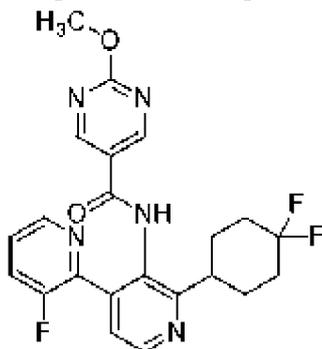
Стадия 4. Получение 2-(*трет*-бутил)-*N*-(2'-(*рац*-(*син*)-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамида



К смеси 2'-(*рац*-(*син*)-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амин (0,79 г, 2,5 ммоль), 2-*трет*-бутилпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,44 г, 2,5 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (1,6 г, 6,2 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (49 мл). Раствор нагревали при 70°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (3,2 г, 25 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (125 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 20-70% этилацетата в гептане, затем с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-60% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,21 г, выход 17%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,41 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,67 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,48 (д,  $J=4,6$  Гц, 1H), 7,87-7,82 (м, 1H), 7,50 (квинтет,  $J=4,3$  Гц, 2H), 3,50 (т,  $J=0,5$  Гц, 1H), 2,51 (м, 1H), 2,29-2,25 (м, 2H), 2,09 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 1,94-1,84 (м, 3H), 1,37 (с, 9H), 0,75 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  484,4 (M+1).

## Пример 325

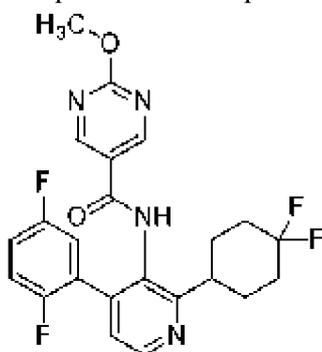
Синтез *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамида



К смеси 2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина (0,050 г, 0,16 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,052 г, 0,33 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,10 г, 0,41 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (3,3 мл). Раствор нагревали при 70°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,21 г, 1,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 40°C и разводили метанолом (4,0 мл) и 10 М гидроксидом натрия (2,0 мл). После перемешивания при 40°C в течение 20 мин реакцию смесь разводили этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 15-100% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-коричневого твердого вещества (0,026 г, выход 35%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,27 (с, 1H), 8,87 (д, *J*=2,7 Гц, 2H), 8,66 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,46-8,44 (м, 1H), 7,82 (ддд, *J*=10,3, 8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,22-3,19 (м, 1H), 2,14-2,06 (м, 2H), 1,98-1,85 (м, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 444,2 (M+1).

## Пример 326

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамида

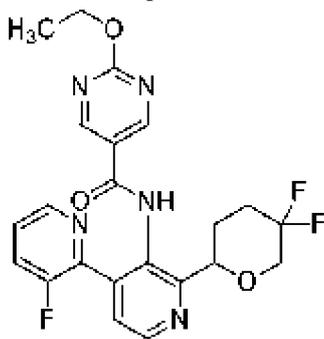


К смеси 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина (0,050 г, 0,15 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,049 г, 0,31 ммоль) и 2-хлор-1-

метилпиридиния йодида (0,098 г, 0,39 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (3,1 мл). Раствор нагревали при 70°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,20 г, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 40°C и разводили метанолом (4,0 мл) и 10 М гидроксидом натрия (2,0 мл). После перемешивания при 40°C в течение 20 мин реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,048 г, выход 67%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,24 (с, 1H), 8,89 (с, 2H), 8,63 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,38 (дд, *J*=4,9, 0,8 Гц, 1H), 7,34 (дд, *J*=9,1, 4,6 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 3,20-3,19 (м, 1H), 2,10-2,06 (м, 2H), 1,98-1,81 (м, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 461,2 (M+1).

#### Пример 327

Синтез *rac*-*N*-(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид

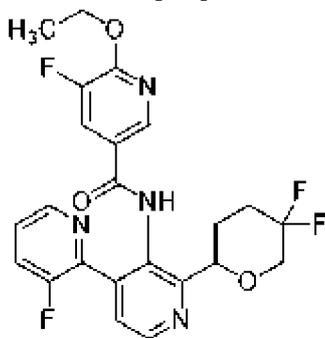


К смеси *rac*-2'-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина (0,13 г, 0,40 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,13 г, 0,81 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,31 г, 1,2 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (8,1 мл). Раствор нагревали при 50°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,52 г, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разводили этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным карбонатом калия (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток растворяли в безводном этаноле (8,1 мл) и добавляли 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,16 г, 4,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл), промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 20-100% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде красного твердого вещества (0,068 г, выход 35%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; CD<sub>3</sub>CN) δ 9,07 (с, 1H), 8,84 (с, 2H), 8,67 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,47-8,45 (м, 1H), 7,66-7,61

(м, 1H), 7,59 (дт,  $J=4,7, 2,3$  Гц, 1H), 7,42 (ддд,  $J=8,5, 4,5, 4,1$  Гц, 1H), 4,94-4,90 (м, 1H), 4,47 (к,  $J=7,1$  Гц, 2H), 4,07-4,00 (м, 1H), 3,83-3,73 (м, 1H), 2,38-2,30 (м, 2H), 2,22-2,10 (м, 2H), 1,41 (к,  $J=6,1$  Гц, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  460,2 (M+1).

#### Пример 328

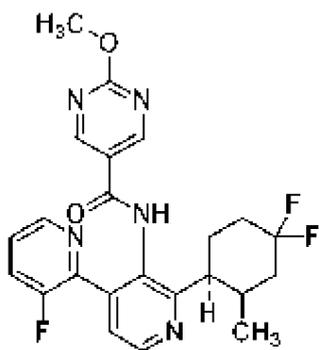
Синтез *рац*-*N*-(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-6-этокси-5-фторникотинамида



К смеси *рац*-2'-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина (0,13 г, 0,40 ммоль), 2,3-дифторпиридин-5-карбоновой кислоты (0,13 г, 0,81 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,31 г, 1,2 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (8,1 мл). Раствор нагревали при 50°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,52 г, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разводили этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным карбонатом калия (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 15-100% этилацетата в гептане. Очищенный материал растворяли в безводном этаноле (8,1 мл) и добавляли 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,16 г, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл), промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 20-100% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества (0,059 г, выход 29%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; CD<sub>3</sub>CN)  $\delta$  9,06 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,67 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,47-8,44 (м, 1H), 8,35 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 7,75 (дд,  $J=10,9, 1,8$  Гц, 1H), 7,65-7,60 (м, 1H), 7,60-7,58 (м, 1H), 7,42 (ддд,  $J=8,5, 4,5, 4,1$  Гц, 1H), 4,93-4,90 (м, 1H), 4,51 (к,  $J=7,1$  Гц, 2H), 4,04 (дтд,  $J=13,4, 5,7, 2,5$  Гц, 1H), 3,83-3,72 (м, 1H), 2,37-2,30 (м, 2H), 2,16-2,10 (м, 2H), 1,45-1,40 (м, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  477,2 (M+1).

#### Пример 329

Синтез *N*-(2'-(*рац*-(*сис*)-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид

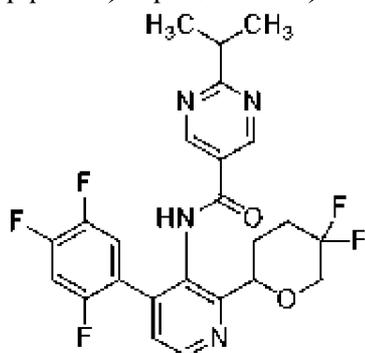


К смеси 2'-(*рац*-(*син*)-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина (0,15 г, 0,47 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,15 г, 0,93 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,27 г, 1,1 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (9,3 мл). Раствор нагревали при 70°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,60 г, 4,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (125 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,19 г, 4,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (200 мл). Органический слой промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10–60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,047 г, выход 21%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,29 (с, 1H), 8,85 (с, 2H), 8,66 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,45 (дт, *J*=3,0, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (ддд, *J*=10,1, 8,6, 1,3 Гц, 1H), 7,48 (квинтет, *J*=4,2 Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,49–3,48 (м, 1H), 2,52–2,46 (м, 1H), 2,33–2,23 (м, 2H), 2,14–2,08 (м, 1H), 1,97–1,82 (м, 3H), 0,75 (д, *J*=7,0 Гц, 3H); МС (ИЭР+) *m/z* 458,2 (M+1).

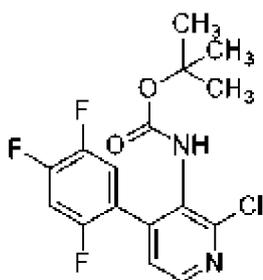
### Пример 330

#### Синтез

*рац*-*N*-(2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

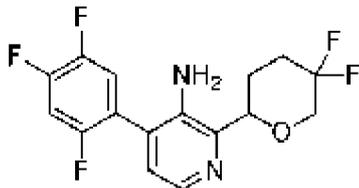


Стадия 1. Получение *трет*-бутил(2-хлор-4-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата



Смесь *tert*-бутил-*N*-(2-хлор-4-йод-3-пиридил)карбамата (1,0 г, 2,8 ммоль), воды (1,7 мл) и 1,4-диоксана (16 мл) обрызгивали азотом в течение 10 мин. К смеси добавляли 2,4,5-трифторфенилбороновую кислоту (0,52 г, 3,0 ммоль), комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) и дихлорметана (0,24 г, 0,28 ммоль) и карбоната калия (1,1 г, 8,5 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (100 мл). Реакционную смесь промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-25% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,98 г, выход 97%): МС (ИЭР+) *m/z* 359,2 (M+1), 361,2 (M+1).

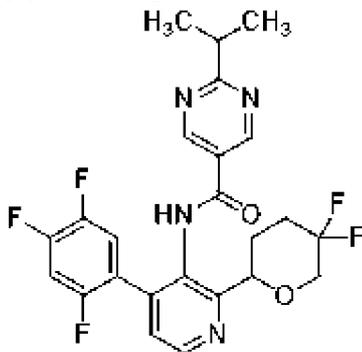
Стадия 2. Получение *rac*-2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-амин



К *tert*-бутил(2-хлор-4-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)карбамату (0,98 г, 2,7 ммоль) добавляли тетрагидропиран-2-карбоновую кислоту (0,59 г, 3,6 ммоль), (4,4''-ди-*tert*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфат (0,031 г, 0,027 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никель (0,060 г, 0,27 ммоль), 4-*tert*-бутил-2-(4-*tert*-бутил-2-пиридил)пиридин (0,11 г, 0,41 ммоль) и карбонат цезия (1,2 г, 3,8 ммоль) и разделяли на два сосуда, затем в каждый добавляли безводный *N,N*-диметилформамид (35 мл). Подкрышечное пространство сосудов заполняли азотом, сосуды герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 24 ч. Две реакционные смеси смешивали, разводили этилацетатом (600 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (25 мл), водой (3 × 50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в 4 М хлороводороде в 1,4-диоксане (14 мл) и перемешивали при 40°C в течение 1 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили этилацетатом (250 мл) и 5 М гидроксидом натрия (25 мл). Слои разделяли, и органический

слой промывали насыщенным хлоридом аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-50% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,64 г, выход 68%): МС (ИЭР+)  $m/z$  345,2 (M+1).

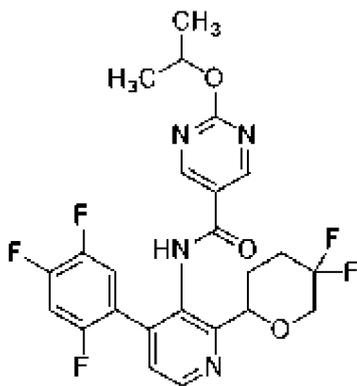
Стадия 3. Получение *rac*-*N*-(2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



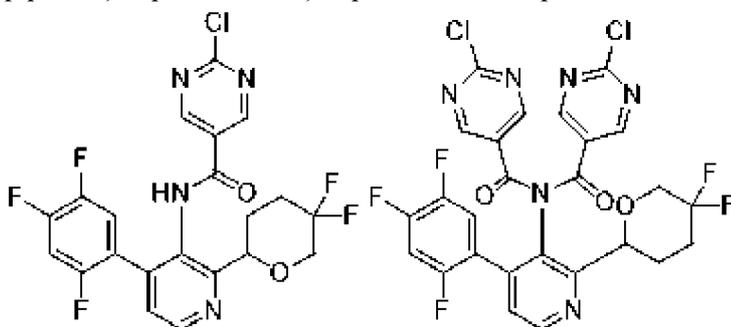
К смеси *rac*-2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-амин (0,32 г, 0,93 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,31 г, 1,9 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,59 г, 2,3 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (19 мл). Раствор нагревали при 55°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (1,2 г, 9,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разводили этилацетатом (300 мл), промывали водой (3 × 50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток растворяли в метаноле (10 мл) и 5М гидроксиде натрия (1,0 мл). Реакционную смесь нагревали до 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (250 мл), промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-60% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,31 г, выход 67%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,39 (с, 1H), 9,01 (с, 2H), 8,69 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,61-7,56 (м, 1H), 7,53 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 4,95-4,92 (м, 1H), 3,92-3,90 (м, 1H), 3,83 (т, *J*=15,8 Гц, 1H), 3,21 (дт, *J*=13,8, 6,9 Гц, 1H), 2,31-2,23 (м, 3H), 1,97-1,94 (м, 1H), 1,29 (т, *J*=5,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  493,2 (M+1).

Пример 331

Синтез *rac*-*N*-(2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид

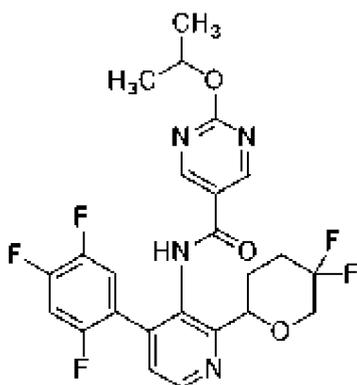


Стадия 1. Получение смеси *rac*-2-хлор-*N*-(2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пиримидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид и *rac*-2-хлор-*N*-(2-хлорпиримидин-5-карбонил)-*N*-(2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пиримидин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид



К смеси *rac*-2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пиримидин-3-амина (0,32 г, 0,93 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,29 г, 1,9 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиримидиния йодида (0,59 г, 2,3 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (19 мл). Раствор нагревали при 55°C в течение 1 мин и добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (1,2 г, 9,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разводили этилацетатом (300 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-60% этилацетата в гептане, с получением указанных в заголовке соединений в виде смеси (0,20 г): МС (ИЭР+) *m/z* 485,4 (M+1), 487,4 (M+1), 625,4 (M+1), 627,4 (M+1).

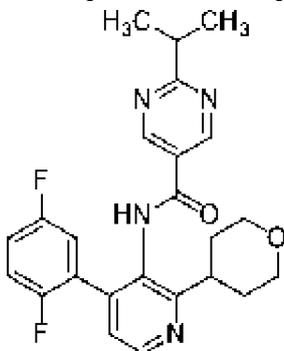
Стадия 2. Получение *rac*-*N*-(2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пиримидин-3-ил)-2-изопропокси-пиримидин-5-карбоксамид



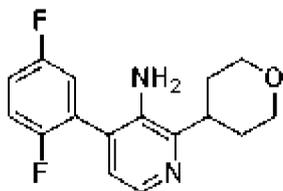
К смеси *рац*-2-хлор-*N*-(2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида и *рац*-2-хлор-*N*-(2-хлорпиримидин-5-карбонил)-*N*-(2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-4-(2,4,5-трифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамидаметана (0,20 г) в безводном *N,N*-диметилформамиде (7,3 мл) добавляли 2-пропанол (7,3 мл) и 60% дисперсию гидроксида натрия в минеральном масле (0,087 г, 3,6 ммоль). Раствор нагревали до 40°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (350 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл), водой (2 × 50 мл) и насыщенным хлоридом аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-75% этилацетата в гептане, затем с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 40-90% ацетонитрила в воде, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,084 г, выход 22%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,22 (с, 1H), 8,90 (д, *J*=4,2 Гц, 2H), 8,67 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,69 (ддд, *J*=10,6, 9,9, 6,8 Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 7,52 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 5,28 (квинтет, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,93-4,90 (м, 1H), 3,92-3,90 (м, 1H), 3,81 (т, *J*=15,8 Гц, 1H), 2,31-2,24 (м, 3H), 1,96 (дд, *J*=9,6, 2,3 Гц, 1H), 1,34 (д, *J*=6,2 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 509,2 (M+1).

#### Пример 332

Синтез *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида

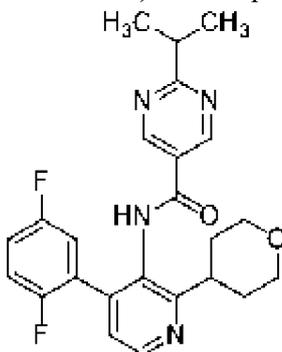


Стадия 1. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-амин



К смеси *tert*-бутил(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата (0,50 г, 1,5 ммоль) добавляли тетрагидропиран-4-карбоновую кислоту (0,31 г, 2,3 ммоль), (4,4''-ди-*tert*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфат (0,016 г, 0,015 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никель (0,032 г, 0,15 ммоль), 4-*tert*-бутил-2-(4-*tert*-бутил-2-пиридил)пиридин (0,059 г, 0,22 ммоль) и карбонат цезия (0,84 г, 2,6 ммоль), и добавляли безводный *N,N*-диметилформаид (29 мл). Подкрышечное пространство сосуда заполняли азотом, сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (200 мл) и промывали водой (5 × 50 мл) и насыщенным хлоридом аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в 4 М хлороводороде в 1,4-диоксане (7,3 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили этилацетатом (300 мл) и 5 М гидроксидом натрия (10 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным хлоридом аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,33 г, выход 76%): МС (ИЭР+) *m/z* 291,4 (M+1).

Стадия 2. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

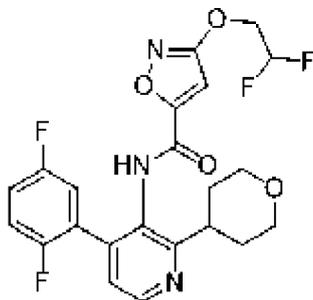


К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-амина (0,16 г, 0,55 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,14 г, 0,83 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,32 г, 1,3 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (11 мл). Раствор нагревали при 50°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,71 г, 5,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и

разводили этилацетатом (100 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-80% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,11 г, выход 46%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,39 (с, 1H), 8,96 (с, 2H), 8,66 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,36 (дт,  $J=12,3, 4,2$  Гц, 2H), 7,27 (дтд,  $J=12,8, 6,6, 3,4$  Гц, 2H), 3,94-3,91 (м, 2H), 3,43-3,37 (м, 2H), 3,35-3,26 (м, 1H), 3,20 (дт,  $J=13,8, 6,9$  Гц, 1H), 1,92-1,88 (м, 2H), 1,64-1,61 (м, 2H), 1,29 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  439,2 (M+1).

#### Пример 333

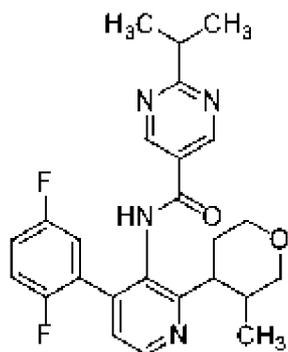
Синтез 3-(2,2-дифторэтоксид)-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид



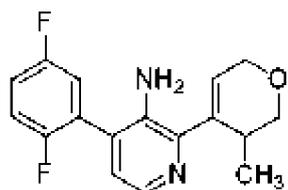
К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-амина (0,16 г, 0,55 ммоль), 3-(2,2-дифторэтоксид)изоксазол-5-карбоновой кислоты (0,16 г, 0,83 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,32 г, 1,3 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (11 мл). Раствор нагревали при 50°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,71 г, 5,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили метанолом (5 мл) и 5 М гидроксидом натрия (1 мл) и нагревали до 50°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (100 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл), и насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-75% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,17 г, выход 64%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,70 (с, 1H), 8,66 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,39-7,28 (м, 3H), 7,22 (ддд,  $J=8,8, 5,6, 3,1$  Гц, 1H), 7,00 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 6,42 (тт,  $J=53,9, 3,2$  Гц, 1H), 4,62-4,53 (м, 2H), 3,95-3,92 (м, 2H), 3,41-3,33 (м, 2H), 3,25-3,18 (м, 1H), 1,94-1,83 (м, 2H), 1,62-1,59 (м, 2H); МС (ИЭР+)  $m/z$  466,2 (M+1).

#### Пример 334, 335, 336, 337 и 338

Синтез *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-((3*S*,4*R*)-3-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид Р1-Р4 // //

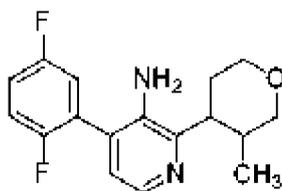


Стадия 1. Получение *рац*-4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-амина



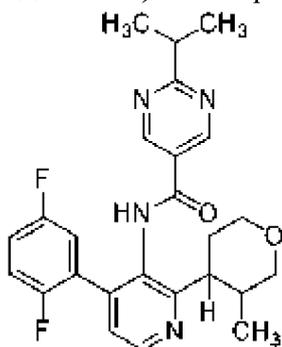
Смесь *трет*-бутил(2'-хлор-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата (2,0 г, 5,9 ммоль) в диоксане (36 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли 4-метил-*N*-[(*Z*)-(3-метилтетрагидропиран-4-илиден)амино]бензолсульфонамид (1,7 г, 5,9 ммоль), трис(добензилиденацетон)дипалладий (0) (0,54 г, 0,59 ммоль), трициклогексилфосфина тетрафторборат (0,45 г, 1,2 ммоль) и *трет*-бутоксид лития (1,4 г, 18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 18 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили в этилацетате (350 мл) и промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-60% этилацетата в гептане. Анилин растворяли в 4 М хлороводороде в 1,4-диоксане (29 мл) и нагревали до 40°C в течение 2 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили в этилацетате (300 мл) и промывали 5 М гидроксидом натрия (100 мл). Слои разделяли и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-75% этилацетата в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,94 г, выход 53%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (т, *J*=3,7 Гц, 1H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,16-7,11 (м, 2H), 6,95 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 6,07 (дд, *J*=3,6, 1,7 Гц, 1H), 4,39 (ддд, *J*=17,0, 2,8, 1,9 Гц, 1H), 4,27 (дт, *J*=17,0, 2,6 Гц, 1H), 3,98 (дд, *J*=11,1, 4,0 Гц, 1H), 3,77 (дд, *J*=11,1, 3,7 Гц, 1H), 3,00-2,97 (м, 1H), 1,05 (д, *J*=7,1 Гц, 3H); МС (ИЭР+) *m/z* 303,2 (M+1).

Стадия 2. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-2-(*рац*-(*син* и *анти*)-3-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-амина



Смесь *рац*-4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-метил-3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-амина (0,94 г, 3,1 ммоль) в этаноле (31 мл) и уксусной кислоте (0,22 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли формиат аммония (5,9 г, 93 ммоль) и 10% гидроксид палладия на углероде (0,87 г). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч, затем добавляли формиат аммония (5,9 г, 93 ммоль) и 10% гидроксид палладия на углероде (0,87 г). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили в этилацетате (250 мл), фильтровали через слой целита и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 12-75% этилацетата в гептане, с получением смеси стереоизомеров, используемой как есть, без дополнительной очистки (0,75 г, выход 79%): МС (ИЭР+) *m/z* 305,2 (M+1).

Стадия 3. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-3-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксоамида P1-P4 // //

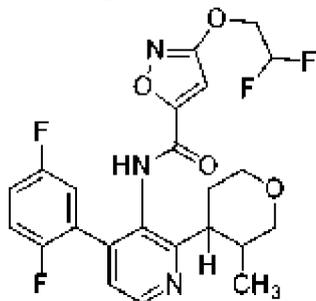


К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-2-(*рац*-(*син* и *анти*)-3-метилтетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-амина (0,37 г, 1,2 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,31 г, 1,8 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,72 г, 2,8 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (25 мл). Раствор нагревали при 50°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (1,6 г, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили метанолом (5 мл) и 5 М гидроксидом натрия (2 мл) и нагревали до 40°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разводили этилацетатом (100 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным хлоридом аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-80% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества. Смесь стереоизомеров подвергали: условиям А: хиральная СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% изопропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде

углерода в сверхкритическом состоянии, а затем условиям В: хиральная СФХ (колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% этанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии, с получением четырех стереоизомеров: Р1 (время удерживания=1,294 мин, условия А) в виде бесцветного твердого вещества (0,053 г, выход 10%, э. и. 99%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (с, 2H), 8,71 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,23 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,16-7,02 (м, 3H), 4,23-4,10 (м, 1H), 3,83 (дд, J=11,2, 1,6 Гц, 1H), 3,64-3,56 (м, 1H), 3,55-3,49 (м, 1H), 3,45 (тд, J=11,2, 3,6 Гц, 1H), 3,29 (квин., J=6,8 Гц, 1H), 2,73-2,53 (м, 1H), 2,09-1,97 (м, 1H), 1,59-1,50 (м, 1H), 1,38 (д, J=6,8 Гц, 6H), 0,92 (д, J=7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+) m/z 466,4 (M+1). Р2 (время удерживания=1,418 мин, условия А) в виде бесцветного твердого вещества (0,052 г, выход 9%, э. и. 96%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (с, 2H), 8,71 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,51 (с, 1H), 7,23 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,17-7,00 (м, 3H), 4,25-4,08 (м, 1H), 3,83 (дд, J=11,2, 2,0 Гц, 1H), 3,64-3,56 (м, 1H), 3,55-3,50 (м, 1H), 3,45 (тд, J=11,2, 4,0 Гц, 1H), 3,29 (квин., J=6,8 Гц, 1H), 2,75-2,55 (м, 1H), 2,03 (д, J=2,4 Гц, 1H), 1,60-1,52 (м, 1H), 1,38 (д, J=6,8 Гц, 6H), 0,92 (д, J=7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+) m/z 466,4 (M+1). Р3 (время удерживания=1,169 мин, условия В) в виде бесцветного твердого вещества (0,030 г, выход 5%, э. и. 98%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,38 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,66 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,30-7,22 (м, 2H), 3,91 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,82 (дд, J=11,2, 4,4 Гц, 1H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,20 (тд, J=13,6, 7,2 Гц, 1H), 3,02 (т, J=11,2 Гц, 1H), 2,95-2,84 (м, 1H), 2,25-2,06 (м, 1H), 1,86-1,73 (м, 1H), 1,73-1,63 (м, 1H), 1,29 (д, J=6,8 Гц, 6H), 0,51 (д, J=5,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+) m/z 466,4 (M+1). Р4 (время удерживания=1,316 мин, условия В) в виде бесцветного твердого вещества (0,029 г, выход 5%, э. и. 99%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,36 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,66 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,30-7,21 (м, 2H), 3,95-3,87 (м, 1H), 3,82 (дд, J=11,2, 4,4 Гц, 1H), 3,41-3,34 (м, 1H), 3,20 (тд, J=13,6, 6,8 Гц, 1H), 3,02 (т, J=11,2 Гц, 1H), 2,95-2,82 (м, 1H), 2,26-2,08 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H), 1,72-1,63 (м, 1H), 1,29 (д, J=6,8 Гц, 6H), 0,51 (д, J=5,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+) m/z 466,4 (M+1).

Пример 339, 340, 341 и 342

Синтез 3-(2,2-дифторэтоксид)-N-(4-(2,5-дифторфенил)-3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамида Р1-Р4 //

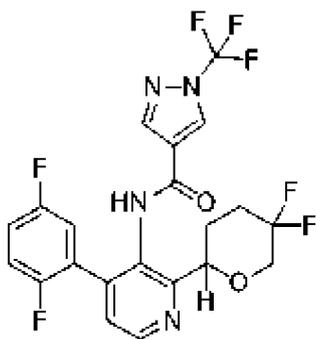


К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-2-(*рац*-(*син* и *анти*))-3-метилтетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-амина (0,37 г, 1,2 ммоль), 3-(2,2-дифторэтоксид)изоксазол-5-карбоновой кислоты (0,36 г, 1,8 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,72 г, 2,8 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (25 мл). Раствор нагревали при 50°C в течение 1

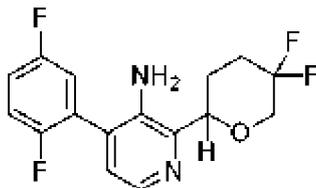
мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (1,6 г, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили метанолом (5 мл) и 5 М гидроксидом натрия (2 мл) и нагревали до 40°C в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разводили этилацетатом (100 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным хлоридом аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-80% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде оранжевого масла. Смесь стереоизомеров подвергали: условиям А: хиральная СФХ (колонокка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% изопропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии, а затем условиям В: хиральная СФХ (колонокка: DAICEL CHIRALPAK OJ-H (250 мм × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 15% этанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии, с получением четырех стереоизомеров: Р1 (время удерживания=3,894 мин, условия А) в виде бесцветного твердого вещества (0,077 г, выход 13%, э. и. 99%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,68-10,65 (м, 1H), 8,68-8,65 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,37-7,23 (м, 3H), 6,97 (с, 1H), 6,56-6,28 (м, 1H), 4,62-4,53 (м, 2H), 4,02-3,98 (м, 1H), 3,70-3,65 (м, 1H), 3,53-3,37 (м, 2H), 2,48-2,40 (м, 1H), 1,99-1,91 (м, 1H), 1,43-1,37 (м, 1H), 1,26-1,21 (м, 1H), 0,74-0,69 (м, 3H); МС (ИЭР+) *m/z* 480,0 (M+1). Р2 (время удерживания=11,143 мин, условия А) в виде бесцветного твердого вещества (0,049 г, выход 8%, э. и. 99%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,71 (с, 1H), 8,67 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,36 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,35-7,22 (м, 3H), 6,98 (с, 1H), 6,42 (тт, *J*=54,0, 3,4 Гц, 1H), 4,58 (дт, *J*=14,8, 3,2 Гц, 2H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,83 (дд, *J*=11,2, 4,4 Гц, 1H), 3,01 (т, *J*=11,2 Гц, 1H), 2,84 (дт, *J*=10,8, 4,0 Гц, 1H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,24-2,10 (м, 1H), 1,83-1,61 (м, 2H), 0,49 (д, *J*=6,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+) *m/z* 480,0 (M+1). Р3 (время удерживания=0,630 мин, условия В) в виде бесцветного твердого вещества (0,027 г, выход 5%, э. и. 99%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,64 (д, *J*=1,2 Гц, 1H), 8,65 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,38 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 7,36-7,20 (м, 3H), 6,96 (с, 1H), 6,62-6,19 (м, 1H), 4,56 (дт, *J*=14,8, 2,8 Гц, 2H), 4,04 -3,94 (м, 1H), 3,67 (д, *J*=11,2 Гц, 1H), 3,52-3,35 (м, 3H), 2,46-2,40 (м, 1H), 2,03-1,83 (м, 1H), 1,39 (д, *J*=12,0 Гц, 1H), 0,72 (д, *J*=7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+) *m/z* 480,0 (M+1). Р4 (время удерживания=0,748 мин, условия В) в виде бесцветного твердого вещества (0,074 г, выход 13%, э. и. 99%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,72 (с, 1H), 8,68 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,36 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 7,35-7,21 (м, 3H), 6,98 (с, 1H), 6,62-6,11 (м, 1H), 4,58 (дт, *J*=14,8, 2,8 Гц, 2H), 3,97-3,89 (м, 1H), 3,83 (дд, *J*=11,2, 4,4 Гц, 1H), 3,01 (т, *J*=11,2 Гц, 1H), 2,90-2,76 (м, 1H), 2,46-2,41 (м, 1H), 2,23-2,13 (м, 1H), 1,83-1,63 (м, 2H), 0,49 (д, *J*=6,0 Гц, 3H); МС (ИЭР+) *m/z* 480,0 (M+1).

#### Пример 343

Синтез *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид

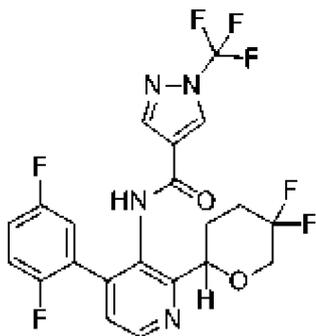


Стадия 1. Получение чистого энантиомера (т. е. P1) 4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-амина



Рацемическую смесь 4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-амина (2,7 г, 8,27 ммоль) подвергали хиральной СФХ очистке (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% изопропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии, с получением 2 чистых энантиомеров, из которых P1 использовали на дальнейших стадиях как есть. P1 (время удерживания=0,913 мин) в виде бесцветного твердого вещества (1,1 г, выход 41%, э. и. 99%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,87-7,83 (м, 1H), 7,44-7,30 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 1H), 7,04-6,99 (м, 1H), 5,03-4,89 (м, 2H), 4,84-4,76 (м, 1H), 4,01-3,85 (м, 2H), 2,44-2,27 (м, 2H), 2,26-2,08 (м, 1H), 2,04-1,91 (м, 1H); МС (ИЭР+) *m/z* 327,2 (M+1).

Стадия 2. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-1-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид

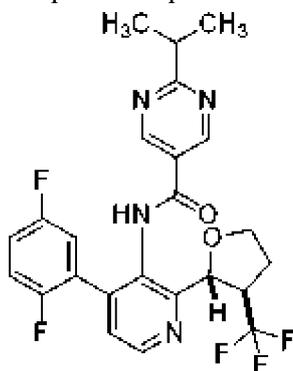


К смеси P1-4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-амина (0,080 г, 0,25 ммоль), 1-(трифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновой кислоты (0,066 г, 0,37 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,16 г, 0,61 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (4,9 мл). Раствор нагревали при 50°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,32 г, 0,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 96 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей

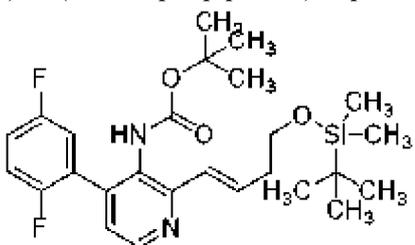
среды и разводили этилацетатом (120 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-60% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,092 г, выход 74%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  10,03 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,66 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,51 (дд,  $J=4,9, 0,8$  Гц, 1H), 7,37-7,23 (м, 3H), 4,89-4,87 (м, 1H), 3,96-3,90 (м, 1H), 3,82-3,71 (м, 1H), 2,34-2,13 (м, 3H), 1,96-1,92 (м, 1H); МС (ИЭР+)  $m/z$  489,2 (M+1).

Пример 344 и 345

Синтез *N*-(4-(2,5-дифторфенил)3-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид Р1 и Р2



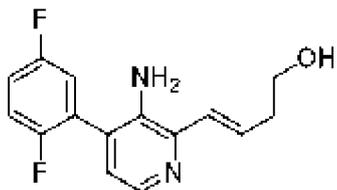
Стадия 1. Получение *трет*-бутил(*E*)-(2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата



Смесь *трет*-бутил(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата (2,1 г, 6,2 ммоль) в диоксане (31 мл) и воде (3,4 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) и дихлорметана (0,52 г, 0,62 ммоль), (*E*)-трет-бутилдиметил((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бут-3-ен-1-ил)окси)силана (2,3 г, 7,4 ммоль) и карбоната калия (1,5 г, 11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили в этилацетате (200 мл) и промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 0-50% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (2,6 г, выход

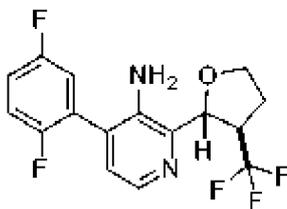
88%): МС (ИЭР+)  $m/z$  491,6 (M+1).

Стадия 2. Получение (*E*)-4-(3-амино-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)бут-3-ен-1-ола



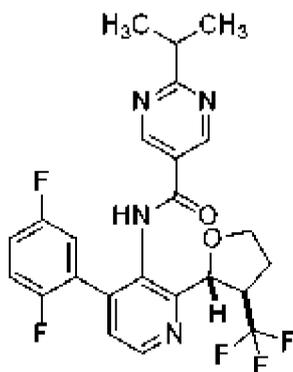
Смесь *трет*-бутил(*E*)-(2-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата (2,6 г, 5,4 ммоль) и 4 М хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (27 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (500 мл) и 5 М гидроксид натрия (40 мл). Слои разделяли и органический слой промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-100% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (1,0 г, выход 67%): МС (ИЭР+)  $m/z$  277,2 (M+1).

Стадия 3. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-2-(*рац*-(*анти*)-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-амина



К смеси (*E*)-4-(3-амино-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)бут-3-ен-1-ола (0,50 г, 1,8 ммоль), 5-(трифторметил)дибензотиофена трифторметилсульфоната (1,2 г, 2,9 ммоль) и трис(2-фенилпиридин)иридия (0,0059 г, 0,009 ммоль) добавляли безводный дихлорметан (18 мл). Подкрышечное пространство сосуда заполняли азотом, сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (120 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным хлоридом аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-35% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (0,40 г, выход 64%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,21 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 7,43-7,39 (м, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 7,16 (ддд,  $J=8,1, 5,3, 2,9$  Гц, 1H), 5,37 (д,  $J=4,6$  Гц, 1H), 4,79-4,50 (м, 2H), 4,38-4,31 (м, 1H), 4,00 (к,  $J=8,0$  Гц, 1H), 3,66-3,61 (м, 1H), 2,40 (дк,  $J=13,5, 8,8$  Гц, 1H), 2,30 (дтт,  $J=10,3, 6,9, 3,4$  Гц, 1H); МС (ИЭР+)  $m/z$  345,2 (M+1).

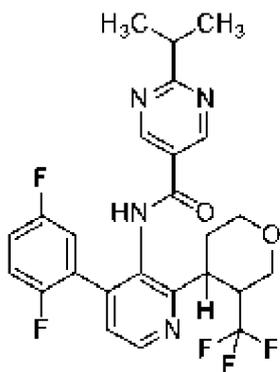
Стадия 4. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



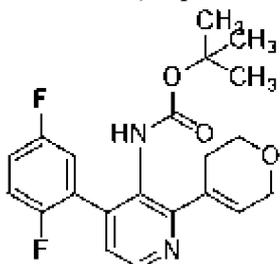
К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-2-(*рац*-(*анти*)-3-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-амина (0,40 г, 1,2 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,25 г, 1,5 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,77 г, 3,0 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (23 мл). Раствор нагревали при 55°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (1,5 г, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили метанолом (10 мл) и 5 М гидроксидом натрия (4 мл) и нагревали до 45°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (125 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-50% этилацетата в гептане, с получением смеси энантиомеров, которую подвергали хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK ID (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% изопропанола в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии, с получением одиночных энантиомеров. P1 (время удерживания=2,493 мин) в виде бесцветного твердого вещества (0,11 г, выход 19%, э. и. 99%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,57 (с, 1H), 8,96 (с, 2H), 8,70 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,58 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,30 (тт, *J*=8,2, 4,1 Гц, 2H), 5,48 (д, *J*=4,6 Гц, 1H), 4,00-3,85 (м, 3H), 3,20 (дт, *J*=13,8, 6,9 Гц, 1H), 2,43-2,38 (м, 1H), 2,14-2,09 (м, 1H), 1,28 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 493,2 (M+1). P2 (время удерживания=2,876 мин) в виде бесцветного твердого вещества (0,10 г, выход 17%, э. и. 99%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,58 (с, 1H), 8,96 (д, *J*=3,1 Гц, 2H), 8,70 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,58-7,57 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,30 (кд, *J*=7,5, 4,0 Гц, 2H), 5,48 (д, *J*=4,6 Гц, 1H), 3,98 (т, *J*=7,2 Гц, 1H), 3,94-3,84 (м, 2H), 3,20 (квинтет, *J*=6,9 Гц, 1H), 2,44-2,38 (м, 1H), 2,15-2,09 (м, 1H), 1,28 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 493,2 (M+1).

#### Пример 346 и 347

Синтез *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-3-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида P1 и P2

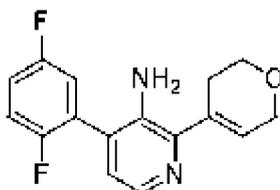


Стадия 1. Получение *tert*-бутил(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)карбамата



Смесь *tert*-бутил(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата (2,0 г, 5,9 ммоль) в диоксане (29 мл) и воде (3,3 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) и дихлорметана (0,50 г, 0,59 ммоль), сложный пинаколовый эфир 3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-бороновой кислоты (1,6 г, 7,6 ммоль) и карбонат калия (2,0 г, 15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 18 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили этилацетатом (600 мл) и фильтровали через целит. Органический слой промывали насыщенным хлоридом аммония (200 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-35% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (1,5 г, выход 66%): МС (ИЭР+)  $m/z$  389,4 (M+1).

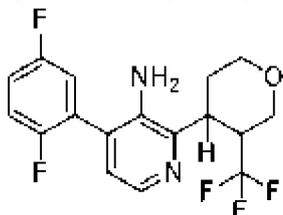
Стадия 2. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-2-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-амина



Смесь *tert*-бутил(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)карбамата (0,82 г, 2,1 ммоль) и 4 М хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (11 мл) перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (300 мл) и 5 М гидроксида натрия (15 мл). Слои разделяли, и органический слой промывали 1 М

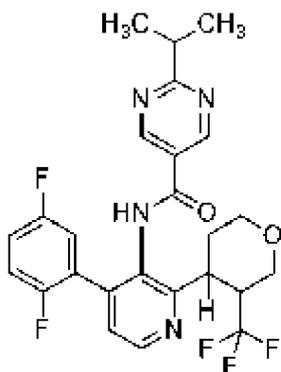
гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным хлоридом аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,50 г, выход 83%): МС (ИЭР+)  $m/z$  289,2 (M+1).

Стадия 3. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-2-(*рац*-(*анти*)-3-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-амина



Смесь 4-(2,5-дифторфенил)-2-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-амина (0,61 г, 2,1 ммоль) и безводного диметилсульфоксида (21 мл) обрызгивали азотом в течение 5 мин. К смеси добавляли трифторуксусную кислоту (0,17 мл), 5-(трифторметил)добензотиофена трифторметилсульфоната (1,3 г, 3,1 ммоль) и трис(2,2'-бипиридил)дихлоррутения (II) гексагидрат (0,034 г, 0,053 ммоль). Сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (120 мл) и промывали насыщенным хлоридом аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток подвергали колоночной хроматографией, элюируя градиентом 5-60% этилацетата в гептане. Полученную смесь растворяли в этаноле (22 мл) и уксусной кислоте (0,5 мл) и обрызгивали азотом в течение 10 мин. Добавляли смесь 10% гидроксида палладия на углероде (0,34 г) и формиата аммония (1,4 г, 22 ммоль) и реакционную смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение 1 ч. Добавляли смесь 10% гидроксида палладия на углероде (0,34 г) и формиата аммония (1,4 г, 22 ммоль) и реакционную смесь нагревали до температуры образования флегмы в течение дополнительных 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через слой целита, промывали осадок этилацетатом (5 × 20 мл). Органический раствор концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (0,11 г, выход 14%): МС (ИЭР+)  $m/z$  359,4 (M+1).

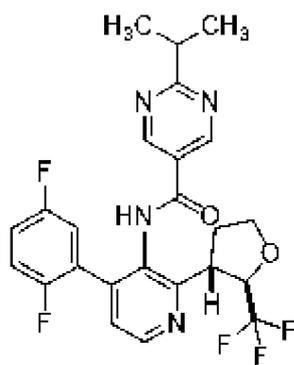
Стадия 4. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-3-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксиамида P1 и P2



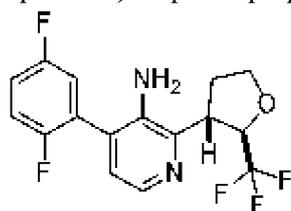
К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-2-(*rac*-(3*R*,4*R*)-3-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-амин (0,11 г, 0,30 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,099 г, 0,60 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,31 г, 1,2 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (6,0 мл). Раствор нагревали при 65°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,39 г, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (100 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-100% этилацетата в гептане, с получением смеси энантиомеров, которую подвергали хиральной СФХ (колонок: Lux Cel-2 (250 мм × 10 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 8% изопропанола в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии, с получением одиночных энантиомеров. P1 (время удерживания=3,148 мин) в виде бесцветного твердого вещества (0,011 г, выход 4%, э. и. 99%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,34 (д, *J*=0,6 Гц, 1H), 8,94 (д, *J*=3,2 Гц, 2H), 8,66 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,44 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,39-7,34 (м, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H), 4,21-4,18 (м, 1H), 4,11-4,08 (м, 1H), 3,96-3,69 (ушир. с, 1H), 3,69-3,66 (м, 1H), 3,59-3,53 (м, 1H), 3,20 (дт, *J*=13,8, 6,9 Гц, 1H), 3,11-2,80 (ушир. с, 1H), 2,65-2,62 (м, 1H), 1,61-1,57 (м, 1H), 1,29 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 507,2 (M+1). P2 (время удерживания=3,222 мин) в виде бесцветного твердого вещества (0,0093 г, выход 3%, э. и. 98%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,35-10,32 (м, 1H), 8,95-8,93 (м, 2H), 8,67-8,66 (м, 1H), 7,44-7,43 (м, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,27-7,21 (м, 1H), 4,21-4,17 (м, 1H), 4,11-4,07 (м, 1H), 3,96-3,69 (ушир. с, 1H), 3,70-3,65 (м, 1H), 3,60-3,53 (м, 1H), 3,20 (дт, *J*=13,8, 6,9 Гц, 1H), 3,11-2,80 (ушир. с, 1H), 2,68-2,61 (м, 1H), 1,61-1,56 (м, 1H), 1,28 (т, *J*=6,6 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 507,2 (M+1).

#### Пример 348

Синтез *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(*rac*-анти-2-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

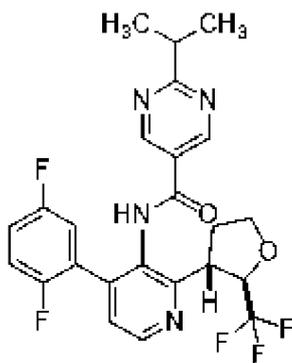


Стадия 1. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-2-(*рац*-(анти)-2-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-3-амина



Смесь *трет*-бутил(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата (0,55 г, 1,6 ммоль), 2-трифторметилтетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (0,48 г, 2,6 ммоль), (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфата (0,018 г, 0,016 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никеля (0,035 г, 0,16 ммоль), 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридина (0,065 г, 0,24 ммоль), карбоната цезия (0,92 г, 2,8 ммоль) и *N,N*-диметилформамида (40 мл). Подкрышечное пространство сосуда заполняли азотом, сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 60 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (300 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл), водой (5 × 50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток растворяли в 4 М хлороводорода в 1,4-диоксане (8,1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (200 мл) и 5 М гидроксидом натрия (15 мл). Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным хлоридом аммония (25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-80% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,40 г, выход 71%): МС (ИЭР+)  $m/z$  345,4 (M+1).

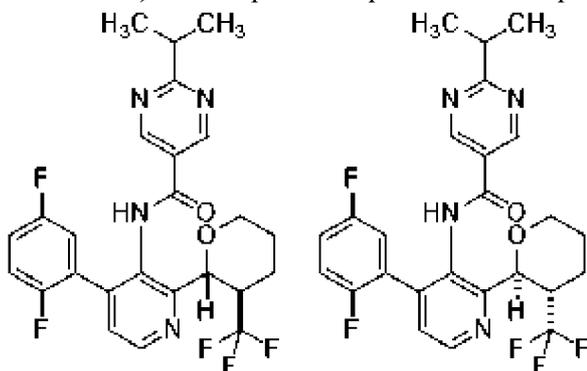
Стадия 2. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(*рац*-(анти)-2-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



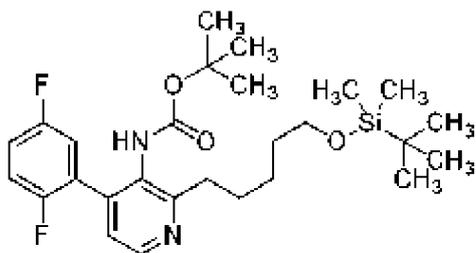
К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-2-(*rac*-(2*R*,3*S*)-2-(трифторметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-3-амин (0,40 г, 1,1 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,27 г, 1,6 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,82 г, 3,2 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (23 мл). Раствор нагревали при 65°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (1,5 г, 11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили метанолом (5 мл) и 5 М гидроксидом натрия (5 мл) и нагревали до 40°C в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (120 мл) и промывали 5 М гидроксидом натрия (50 мл), и насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-50% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,25 г, выход 43%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,52 (с, 1H), 8,97-8,94 (м, 2H), 8,68 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,50 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,41-7,35 (м, 1H), 7,30 (тд, *J*=7,6, 4,3 Гц, 2H), 5,09-4,70 (ушир. с, 1H), 4,15-4,07 (м, 2H), 4,02-3,95 (м, 1H), 3,20 (квинтет, *J*=6,9 Гц, 1H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,14-2,07 (м, 1H), 1,26 (с, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 493,2 (M+1).

Пример 349 и 350

Синтез *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P1, D1 и P2, D1

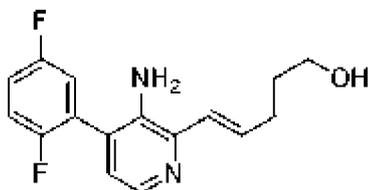


Стадия 1. Получение *трет*-бутил(2-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата



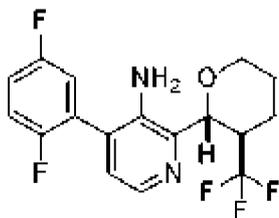
Смесь *tert*-бутил(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата (1,1 г, 3,2 ммоль) в диоксане (16 мл) и воде (1,8 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) и дихлорметана (0,27 г, 0,32 ммоль), *tert*-бутилдиметил-[(*E*)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пент-4-енокси]силана (1,3 г, 3,9 ммоль) и карбоната калия (0,80 г, 5,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили в этилацетате (200 мл) и промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 0-50% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров, используемых на следующей стадии как есть (1,6 г, выход 100%): МС (ИЭР+) *m/z* 505,6 (M+1).

Стадия 2. Получение (*E*)-5-(3-амино-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пент-4-ен-1-ола



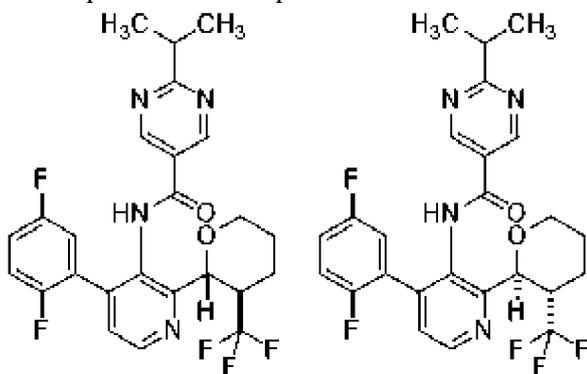
Смесь *tert*-бутил(2-(4-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)бут-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата (1,6 г, 3,3 ммоль) и 4 М хлористоводородной кислоты в 1,4-диоксане (16 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 90 мин. Реакционную смесь разводили этилацетатом (250 мл) и 5 М гидроксидом натрия (25 мл). Слои разделяли и органический слой промывали соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 50-100% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,68 г, выход 72%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; MeOD-d<sub>4</sub>) δ 7,88 (т, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,33-7,15 (м, 3H), 6,97 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 6,75-6,63 (м, 2H), 3,66 (т, *J*=6,5 Гц, 2H), 2,42 (к, *J*=7,1 Гц, 2H), 1,79 (квинтет, *J*=7,2 Гц, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 291,2 (M+1).

Стадия 3. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-2-(*rac*-(2R,3R)-3-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин-3-амина



К смеси (*E*)-5-(3-амино-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)пент-4-ен-1-ола (0,15 г, 0,52 ммоль), 5-(трифторметил)добензотиофена трифторметилсульфоната (0,25 г, 0,62 ммоль) и трис(2-фенилпиридин)иридия (0,0017 г, 0,0026 ммоль) добавляли безводный дихлорметан (3,2 мл). Подкрышечное пространство сосуда заполняли азотом, сосуд герметично закрывали и реакцию смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 90 мин. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 0-100% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (0,18 г, выход 99%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,02 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,17 (тд,  $J=8,8, 4,5$  Гц, 1H), 7,13-7,04 (м, 2H), 6,99 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 4,93 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,93-3,88 (м, 1H), 3,64 (ддд,  $J=11,7, 9,3, 2,7$  Гц, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 2,32-2,27 (м, 1H), 1,86 (тдд,  $J=11,2, 7,6, 3,5$  Гц, 2H), 1,69 (дт,  $J=8,8, 4,3$  Гц, 1H); МС (ИЭР+)  $m/z$  359,2 (M+1).

Стадия 4. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид и *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-((2*S*,3*S*)-3-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

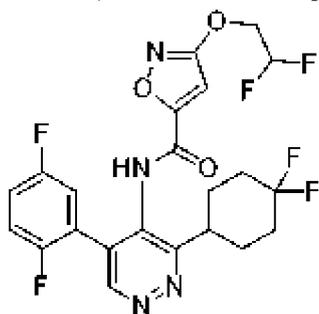


К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-2-(*rac*-(2*R*,3*R*)-3-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиридин-3-амина (0,18 г, 0,52 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,14 г, 0,86 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,34 г, 1,3 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (11 мл). Раствор нагревали при 55°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,74 г, 5,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили метанолом (5 мл) и 5 М гидроксидом натрия (3 мл) и нагревали до 45°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (150 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии,

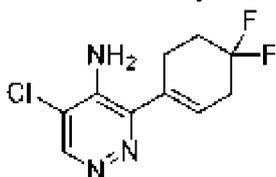
элюируя градиентом 10-60% этилацетата в гептане, с получением смеси энантиомеров, которую подвергали хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 45% смеси 1:1 ацетонитрила:этанола с 10 мМ формиата аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии, с получением одиночных энантиомеров. P1 (время удерживания=2,344 мин) в виде бесцветного твердого вещества (0,028 г, выход 10%, э. и. 99%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,51 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,69-8,68 (м, 1H), 7,52 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 7,39-7,24 (м, 3H), 4,88 (д, *J*=9,4 Гц, 1H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,55-3,49 (м, 1H), 3,25-3,16 (м, 2H), 2,15-2,12 (м, 1H), 1,74-1,63 (м, 3H), 1,30-1,27 (м, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 507,2 (M+1). P2 (время удерживания=2,620 мин) в виде бесцветного твердого вещества (0,025 г, выход 9%, э. и. 99%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,50 (д, *J*=6,3 Гц, 1H), 8,96 (д, *J*=4,8 Гц, 2H), 8,68 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,53-7,51 (м, 1H), 7,39-7,24 (м, 3H), 4,88 (д, *J*=9,4 Гц, 1H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,55-3,49 (м, 1H), 3,26-3,16 (м, 2H), 2,16-2,12 (м, 1H), 1,74-1,62 (м, 3H), 1,30-1,26 (м, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 507,2 (M+1).

### Пример 351

Синтез *N*-(3-(4,4-дифторциклогексил)-5-(2,5-дифторфенил)пиридазин-4-ил)-3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-5-карбоксамид

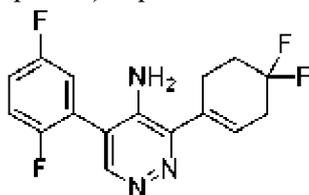


Стадия 1. Получение 5-хлор-3-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)пиридазин-4-амина



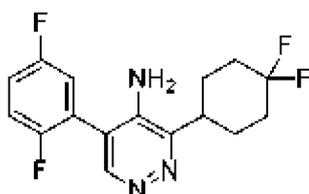
К смеси 3,5-дихлорпиридазин-4-амина (0,50 г, 3,0 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (12,5 мл) и насыщенном растворе карбоната калия (6,2 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,21 г, 0,18 ммоль) и 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,1 г, 3,3 ммоль). Полученную смесь герметично закрывали в атмосфере азота и нагревали до 120°C в течение 90 мин под микроволновым облучением. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили в этилацетате (100 мл) и промывали насыщенным хлоридом аммония (2×50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-60% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде розового твердого вещества (0,33 г, выход 44%): МС (ИЭР+) *m/z* 246,2 (M+1), 248,2 (M+1).

Стадия 2. Получение 3-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-5-(2,5-дифторфенил)пиридазин-4-амина



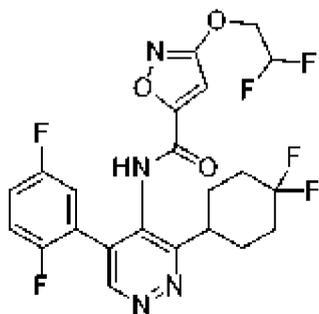
Смесь 5-хлор-3-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)пиридазин-4-амина (0,33 г, 1,4 ммоль) в 1,4-диоксане (6,8 мл) и воде (0,75 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) и дихлорметана (0,11 г, 0,14 ммоль), 2,5-дифторфенилбороновую кислоту (0,32 г, 2,0 ммоль) и карбонат калия (0,56 г, 4,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 2 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 50 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 15-75% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси с исходным материалом, используемой как есть в следующей реакции (0,38 г): МС (ИЭР+)  $m/z$  324,2 (M+1).

Стадия 3. Получение 3-(4,4-дифторциклогексил)-5-(2,5-дифторфенил)пиридазин-4-амина



Смесь 3-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-5-(2,5-дифторфенил)пиридазин-4-амина (0,38 г, 1,2 ммоль), этилацетата (6,0 мл), метанола (6,0 мл) и уксусной кислоты (0,2 мл) обрызгивали азотом в течение 10 мин, затем добавляли 10% палладий на углеродном носителе (0,13 г). Раствор обрызгивали водородом в течение 10 мин и оставляли при температуре окружающей среды в атмосфере водорода в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (50 мл) и фильтровали через слой целита, промывали осадок этилацетатом (3 × 25 мл). Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-50% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,14 г, выход 36%): МС (ИЭР+)  $m/z$  326,2 (M+1).

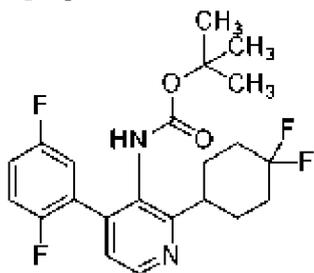
Стадия 4. Получение N-(3-(4,4-дифторциклогексил)-5-(2,5-дифторфенил)пиридазин-4-ил)-3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-5-карбоксамид



К смеси 3-(4,4-дифторциклогексил)-5-(2,5-дифторфенил)пиридазин-4-амина (0,14 г, 0,43 ммоль), 3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-5-карбоновой кислоты (0,17 г, 0,85 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,27 г, 1,1 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (8,5 мл). Раствор нагревали при 50°C в течение 1 мин, затем добавляли *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,55 г, 4,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 60 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (120 мл) и промывали 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-90% этилацетата в гептане, затем с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 30-90% ацетонитрила в воде, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,049 г, выход 22%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,08-11,05 (м, 1H), 9,25 (с, 1H), 7,44-7,35 (м, 3H), 7,07 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 6,42 (тт, *J*=53,8, 3,1 Гц, 1H), 4,63-4,55 (м, 2H), 3,33-3,26 (м, 1H), 2,20-2,12 (м, 2H), 2,06-1,88 (м, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 501,2 (M+1).

#### Пример 352

Синтез *трет*-бутил *N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]карбамата

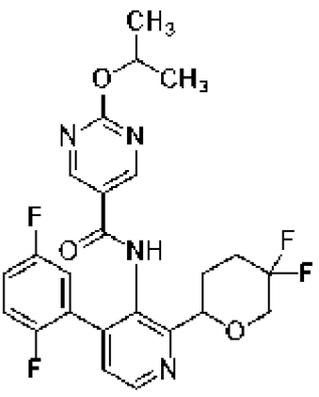


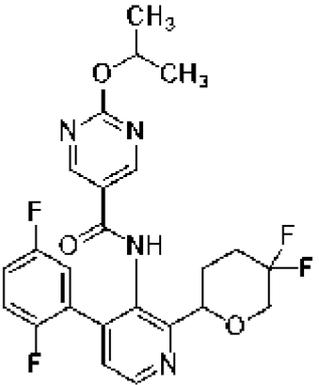
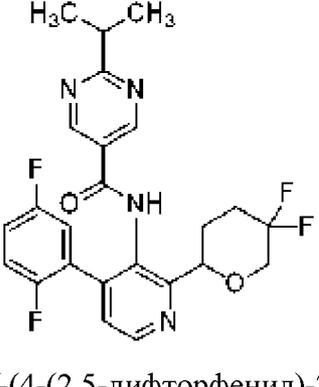
К *трет*-бутил-*N*-[2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)-3-пиридил]карбамату (1,5 г, 4,6 ммоль) добавляли 4,4-дифторциклогексанкарбоновую кислоту (1,3 г, 7,9 ммоль), (4,4"-ди-*трет*-бутил-2,2"-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфат (0,052 г, 0,046 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никель (0,10 г, 0,46 ммоль), 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (0,19 г, 0,70 ммоль), карбонат цезия (2,7 г, 8,4 ммоль) и *N,N*-диметилформамид (77 мл). Подкрышечное пространство сосуда заполняли азотом, сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 24 ч. Реакционную смесь

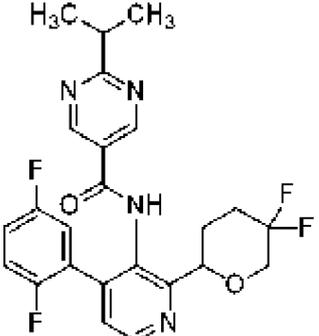
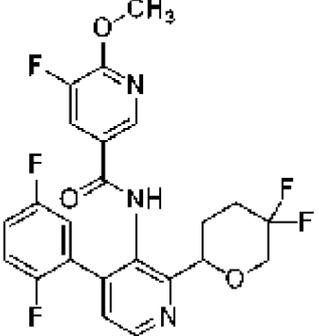
разводили этилацетатом (250 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 0-40% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,98 г, выход 52%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,76 (с, 1H), 8,52 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,41-7,30 (м, 2H), 7,30-7,27 (м, 1H), 7,19-7,15 (м, 1H), 3,17-3,11 (м, 1H), 2,18-2,10 (м, 2H), 1,98-1,79 (м, 6H), 1,28-1,08 (м, 9H); МС (ИЭР+) *m/z* 425,2 (M+1).

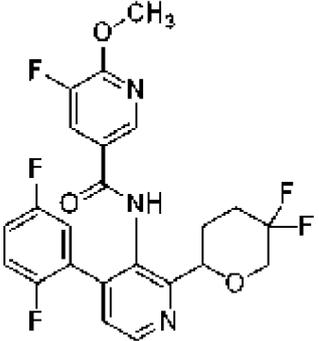
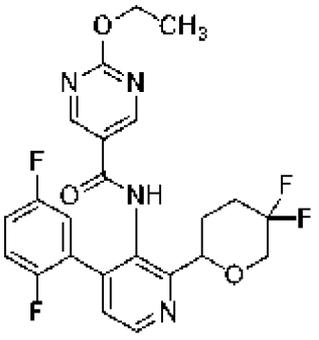
Пример 353-376

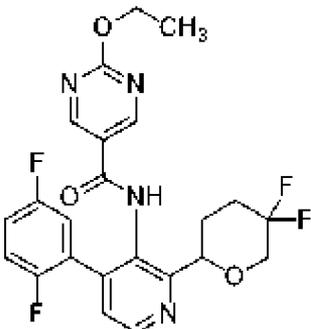
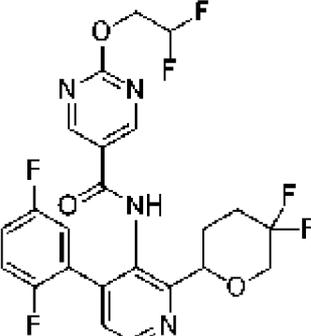
Одиночные энантимеры данных примеров получали с помощью хиральной СФХ с применением указанных условий:

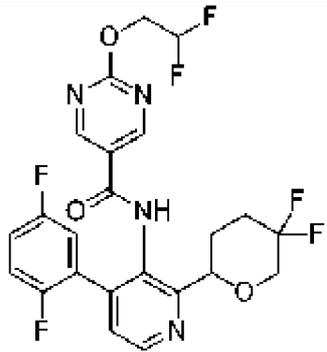
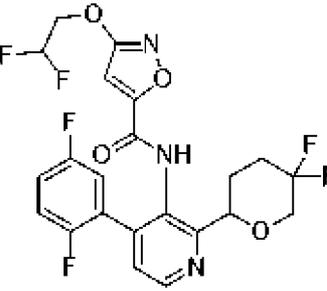
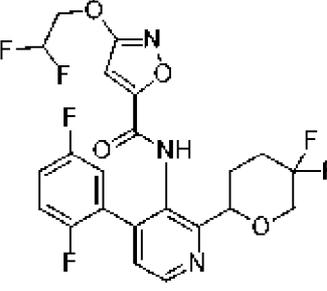
№ примера	Структура Название P1 или P2	СФХ Условия	Время удерживания ( <i>R</i> <sub>t</sub> ), э. и.; <sup>1</sup> H ЯМР; МС (ИЭР+) <i>m/z</i>
353	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид P1</p>	Колонка Chiralpak AD (4,6 × 50 мм, 3 мкм), элюируя с помощью 25% изопропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии	1,086 мин, э. и. 99%; (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,21 (с, 1H), 8,86 (с, 2H), 8,66 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,51 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 7,34 (тд, <i>J</i> =9,2, 4,4 Гц, 1H), 7,27 (дт, <i>J</i> =8,0, 4,4 Гц, 2H), 5,26 (тд, <i>J</i> =12,4, 6,0 Гц, 1H), 4,90 (д, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 3,95-3,87 (м, 1H), 3,77 (тд, <i>J</i> =19,2, 12,0 Гц, 1H), 2,31-2,13 (м, 3H), 2,00-1,89 (м, 1H), 1,33 (д, <i>J</i> =6,0 Гц, 6H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 491,2 (M+1)

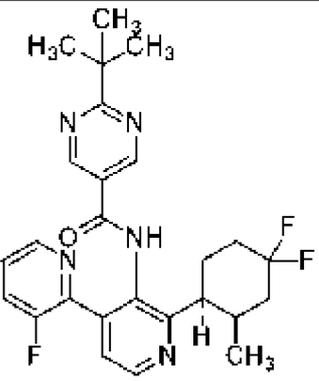
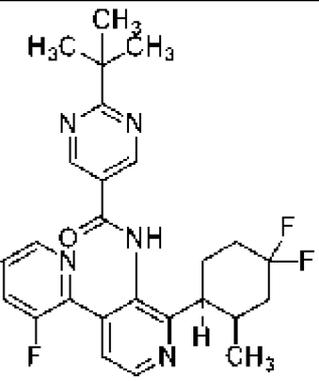
354	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>Колонка Chiralpak AD (4,6 × 50 мм, 3 мкм), элюируя с помощью 25% изопропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,188 мин, э. и. 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,21 (с, 1H), 8,86 (с, 2H), 8,66 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,51 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,38-7,31 (м, 1H), 7,30-7,23 (м, 2H), 5,33-5,21 (м, 1H), 4,90 (д, <math>J=9,2</math> Гц, 1H), 3,96-3,86 (м, 1H), 3,77 (тд, <math>J=19,6</math>, 12,0 Гц, 1H), 2,38-2012 (м, 3H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,33 (д, <math>J=6,0</math> Гц, 6H); МС (ИЭР+) <math>m/z</math> 491,2 (M+1)</p>
355	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>Колонка DIACEL ChiralPak AD (250 × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 25% изопропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,150 мин, э. и. 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,39 (с, 1H), 8,98 (с, 2H), 8,68 (д, <math>J=4,6</math> Гц, 1H), 7,53 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,42-7,33 (м, 1H), 7,33-7,24 (м, 2H), 4,93 (д, <math>J=9,8</math> Гц, 1H), 4,00-3,72 (м, 2H), 3,20 (тд, <math>J=13,8</math>, 6,8 Гц, 1H), 2,28 (д, <math>J=10,0</math> Гц, 3H), 1,96 (д, <math>J=10,4</math> Гц, 1H), 1,29 (д, <math>J=6,8</math> Гц, 6H); МС (ИЭР+) <math>m/z</math> 475,2 (M+1)</p>

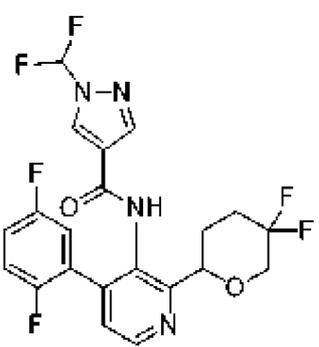
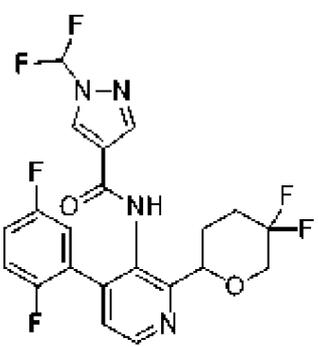
356	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>Колонка DIACEL ChiralPak AD (250 × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 25% изопропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,261 мин, э. и. 99%; (400 МГц, MeOD-<i>d</i><sub>4</sub>) <math>\delta</math> 8,99 (с, 2H), 8,67 (д, <math>J=5,0</math> Гц, 1H), 7,52 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,20 (дд, <math>J=8,0, 4,8</math> Гц, 2H), 4,94 (с, 1H), 4,08-3,96 (м, 1H), 3,84-3,70 (м, 1H), 3,30-3,22 (м, 1H), 2,38-2,25 (м, 2H), 2,21-2,02 (м, 2H), 1,36 (д, <math>J=6,8</math> Гц, 6H); МС (ИЭР+) <math>m/z</math> 475,2 (M+1)</p>
357	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид</p> <p>P1</p>	<p>Колонка DIACEL ChiralPak AD (250 × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 25% изопропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>0,970 мин, 98% э. и.; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 8,88 (с, 1H), 8,54 (д, <math>J=5,2</math> Гц, 1H), 8,34 (д, <math>J=1,2</math> Гц, 1H), 7,66 (дд, <math>J=10,0, 1,6</math> Гц, 1H), 7,33 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,15-6,95 (м, 3H), 4,85 (дд, <math>J=9,6, 4,0</math> Гц, 1H), 4,18-4,10 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,73 (тд, <math>J=16,8, 12,4</math> Гц, 1H), 2,41-2,29 (м, 1H), 2,26-2,14 (м, 2H), 2,13-1,98 (м, 1H); МС (ИЭР+) <math>m/z</math> 480,2 (M+1)</p>

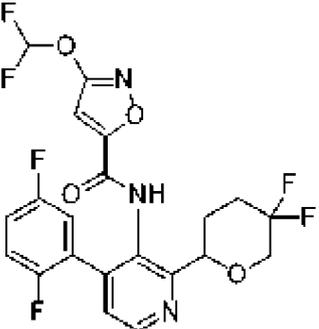
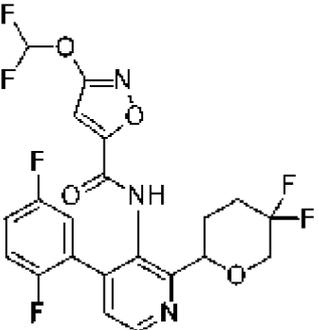
358	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид</p> <p>P2</p>	<p>Колонка DIACEL ChiralPak AD (250 × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 25% изопропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,261 мин, 98% э. и.; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (с, 1H), 8,54 (д, <i>J</i>=5,2 Гц, 1H), 8,34 (д, <i>J</i>=1,2 Гц, 1H), 7,66 (дд, <i>J</i>=10,4, 1,6 Гц, 1H), 7,33 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,14-7,03 (м, 2H), 7,03-6,96 (м, 1H), 4,85 (дд, <i>J</i>=4,0, 9,6 Гц, 1H), 4,20-4,11 (м, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,82-3,62 (м, 1H), 2,45-2,29 (м, 1H), 2,27-2,13 (м, 2H), 2,12-1,98 (м, 1H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 480,2 (M+1)</p>
359	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>Колонка DIACEL ChiralPak AD-H (250 × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 30% изопропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,142 мин, э. и. 99%); (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (с, 1H), 8,84 (с, 2H), 8,54 (д, <i>J</i>=5,2 Гц, 1H), 7,33 (д, <i>J</i>=5,2 Гц, 1H), 7,17-6,94 (м, 3H), 4,91-4,81 (м, 1H), 4,50 (к, <i>J</i>=7,2 Гц, 2H), 4,12 (дтд, <i>J</i>=12,4, 6,4, 2,8 Гц, 1H), 3,82-3,65 (м, 1H), 2,41-2,27 (м, 1H), 2,16 (дд, <i>J</i>=7,2, 3,2 Гц, 2H), 2,13-1,93 (м, 1H), 1,46 (т, <i>J</i>=7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 477,3 (M+1)</p>

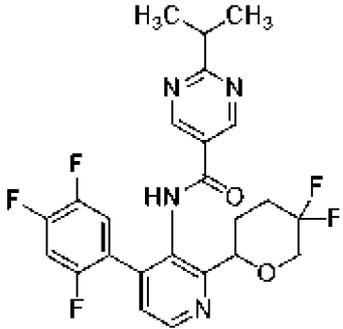
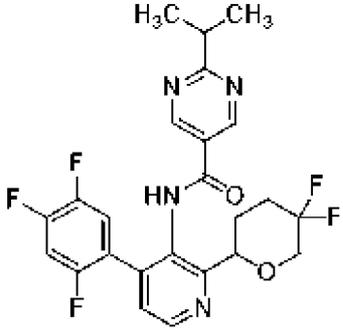
360	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>Колонка DIACEL ChiralPak AD-H (250 × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 30% изопропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,269 мин, э. и. 98%); (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,92 (с, 1H), 8,84 (с, 2H), 8,54 (д, <i>J</i>=5,2 Гц, 1H), 7,33 (д, <i>J</i>=5,2 Гц, 1H), 7,15-6,95 (м, 3H), 4,90-4,81 (м, 1H), 4,50 (к, <i>J</i>=7,2 Гц, 2H), 4,12 (дтд, <i>J</i>=12,4, 6,0, 2,4 Гц, 1H), 3,79-3,66 (м, 1H), 2,41-2,27 (м, 1H), 2,23-2,13 (м, 2H), 2,12-1,95 (м, 1H), 1,46 (т, <i>J</i>=7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 477,3 (M+1)</p>
361	 <p>2-(2,2-дифторэтокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>Колонка DIACEL ChiralPak IG (250 × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% этанола в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,008 мин, э. и. 99%); (400 МГц, MeOD-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,90 (с, 2H), 8,64 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,49 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,25-7,08 (м, 3H), 6,42-6,06 (м, 1H), 4,91-4,80 (м, 1H), 4,68 (дт, <i>J</i>=13,6, 3,6 Гц, 2H), 4,06-3,95 (м, 1H), 3,83-3,68 (м, 1H), 2,34-2,02 (м, 4H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 513,2 (M+1)</p>

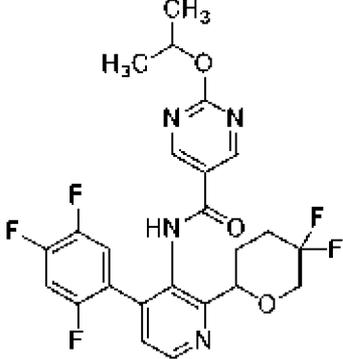
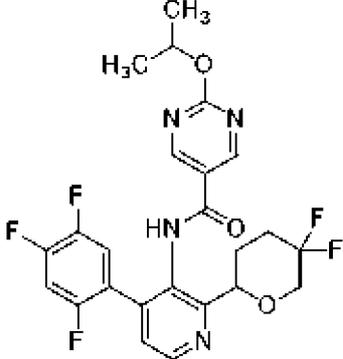
362	 <p>2-(2,2-дифторэтокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>Колонка DIACEL ChiralPak IG (250 × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% этанола в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,139 мин, э. и. 96%; (400 МГц, MeOD-<i>d</i><sub>4</sub>) δ 8,91 (с, 2H), 8,65 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,50 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,27-7,11 (м, 3H), 6,39-6,09 (м, 1H), 4,92-4,80 (м, 1H), 4,69 (дт, <i>J</i>=3,6, 13,6 Гц, 2H), 4,59 (с, 1H), 4,08-3,95 (м, 1H), 3,83-3,68 (м, 1H), 2,35-2,04 (м, 4H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 513,2 (M+1)</p>
363	 <p>3-(2,2-дифторэтокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>Колонка Chiralcel OD (50 × 4,6 мм, 3 мкм), элюируя градиентом 5-40% изопропанола с 0,05% диэтиламиноном в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,070 мин, э. и. 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,26 (с, 1H), 8,57 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,34 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,15-6,99 (м, 3H), 6,48 (с, 1H), 6,29-5,95 (м, 1H), 4,80 (дд, <i>J</i>=9,6, 4,0 Гц, 1H), 4,50 (дт, <i>J</i>=4,0, 13,2 Гц, 2H), 4,27-4,15 (м, 1H), 3,86-3,70 (м, 1H), 2,47-2,34 (м, 1H), 2,30-2,21 (м, 2H), 2,17-1,97 (м, 1H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 502,3 (M+1)</p>
364	 <p>3-(2,2-дифторэтокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	<p>Колонка Chiralcel OD (50 × 4,6 мм, 3 мкм), элюируя градиентом 5-40% изопропанола с 0,05% диэтиламиноном в диоксиде углерода в</p>	<p>Время удерживания (1,350 мин, э. и. 99%); (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,26 (с, 1H), 8,57 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,34 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,16-6,98 (м, 3H), 6,48 (с, 1H), 6,30-5,94</p>

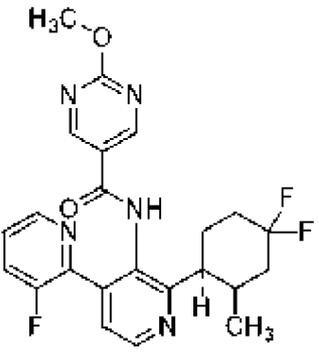
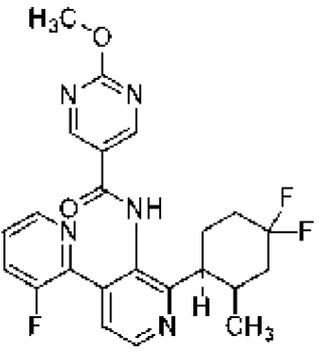
	(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид P2	сверхкритическом состоянии	(м, 1H), 4,80 (дд, $J=4,0$ , 9,6 Гц, 1H), 4,49 (дт, $J=13,2$ , 4,0 Гц, 2H), 4,26-4,14 (м, 1H), 3,85-3,67 (м, 1H), 2,46-2,34 (м, 1H), 2,31-2,19 (м, 2H), 2,17-1,96 (м, 1H); МС (ИЭР+) $m/z$ 502,3 (M+1)
365	 <p>2-(<i>tert</i>-бутил)-<i>N</i>-(2'-(<i>син</i>)-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид P1</p>	Колонка Chiralpak IG (250 × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% этанола с 0,1% гидроксидом аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии	1,052 мин, э. и. 99%; (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,39 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 8,66 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,47 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,83 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,52-7,46 (м, 2H), 3,49 (с, 1H), 2,46-2,37 (м, 1H), 2,31-2,16 (м, 2H), 2,14-2,06 (м, 1H), 1,99-1,81 (м, 3H), 1,36 (с, 9H), 0,75 (д, $J=7,2$ Гц, 3H); МС (ИЭР+) $m/z$ 484,1 (M+1)
366	 <p>2-(<i>tert</i>-бутил)-<i>N</i>-(2'-(<i>син</i>)-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	Колонка Chiralpak IG (250 × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% этанола с 0,1% гидроксидом аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии	1,285 мин, э. и. 99%; (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,39 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 8,66 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,47 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,83 (т, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,55-7,44 (м, 2H), 3,49 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 2,43 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 2,26 (с, 2H), 2,15-2,05 (м, 1H), 2,00-1,80 (м, 3H), 1,36 (с, 9H), 0,75 (д,

	карбоксамид P2		$J=7,2$ Гц, 3H); МС (ИЭР+) $m/z$ 484,1 (M+1)
367	 <p>1-(дифторметил)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-карбоксамид P1</p>	Колонка DAICEL Chiralpak AD (250 × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 30% изопропанола с 0,1% гидроксидом аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии	1,169 мин, э. и. 99%; (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 9,92 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,65 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,03-7,68 (м, 1H), 7,49 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 1H), 7,29-7,20 (м, 2H), 4,92-4,82 (м, 1H), 4,00-3,87 (м, 1H), 3,83-3,65 (м, 1H), 2,31-2,23 (м, 2H), 2,23-2,08 (м, 1H), 1,94 (д, $J=11,2$ Гц, 1H); МС (ИЭР+) $m/z$ 471,0 (M+1)
368	 <p>1-(дифторметил)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-карбоксамид P2</p>	Колонка DAICEL Chiralpak AD (250 × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 30% изопропанола с 0,1% гидроксидом аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии	1,332 мин, э. и. 99%; (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 9,93 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,65 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,04-7,65 (м, 1H), 7,49 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 4,87 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,98-3,86 (м, 1H), 3,81-3,66 (м, 1H), 2,32-2,23 (м, 2H), 2,22-2,10 (м, 1H), 1,99-1,88 (м, 1H); МС (ИЭР+) $m/z$ 471,0 (M+1)

369	 <p>3-(дифторметокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	<p>Колонка Chiralcel OD (50 × 4,6 мм, 3 мкм), элюируя градиентом 5-40% этанола с 0,05% диэтиламиноном в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>0,728 мин, э. и. 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,33 (с, 1H), 8,58 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,34 (д, <i>J</i>=4,2 Гц, 1H), 7,16-6,81 (т, <i>J</i>=70,8 Гц 1H), 7,14-7,01 (м, 3H), 6,61 (с, 1H), 4,89-4,73 (м, 1H), 4,20 (т, <i>J</i>=10,4 Гц, 1H), 3,90-3,66 (м, 1H), 2,38 (д, <i>J</i>=3,2 Гц, 1H), 2,32-2,19 (с, 2H), 2,17-1,97 (м, 1H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 488,1 (M+1)</p>
370	 <p>3-(дифторметокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	<p>Колонка Chiralcel OD (50 × 4,6 мм, 3 мкм), элюируя градиентом 5-40% этанола с 0,05% диэтиламиноном в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>Время удерживания (0,928 мин, э. и. 99%); (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,33 (с, 1H), 8,58 (д, <i>J</i>=4,9 Гц, 1H), 7,34 (д, <i>J</i>=4,9 Гц, 1H), 7,16-6,81 (т, <i>J</i>=79,6 Гц 1H), 7,14-7,02 (м, 3H), 6,61 (с, 1H), 4,82 (т, <i>J</i>=6,8 Гц, 1H), 4,26-4,12 (м, 1H), 3,85-3,69 (м, 1H), 2,38 (дд, <i>J</i>=6,4, 3,2 Гц, 1H), 2,28-2,17 (м, 2H), 2,17-1,97 (м, 1H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 488,1 (M+1)</p>

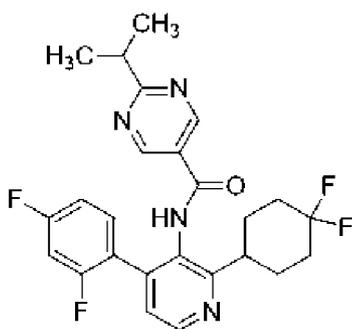
371	 <p style="text-align: center;"><i>N</i>-(2-(5,5- дифтортетрагидро-2<i>H</i>- пиран-2-ил)-4-(2,4,5- трифторфенил)пиридин-3- ил)-2- изопропилпиримидин-5- карбоксамид P1</p>	<p>Колонка DAICEL Chiralpak IG (250 × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 20% этанола с 0,1% гидроксидом аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,062 мин, э. и. 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,37 (с, 1H), 9,00 (с, 2H), 8,68 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,69 (дт, <i>J</i>=10,0, 6,8 Гц, 1H), 7,61-7,54 (м, 1H), 7,52 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 4,93 (д, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 3,91 (тд, <i>J</i>=11,6, 5,6 Гц, 1H), 3,86-3,73 (м, 1H), 3,20 (тд, <i>J</i>=13,6, 6,8 Гц, 1H), 2,37-2,17 (м, 3H), 2,00-1,91 (м, 1H), 1,29 (д, <i>J</i>=6,8 Гц, 6H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 493,2 (M+1)</p>
372	 <p style="text-align: center;"><i>N</i>-(2-(5,5- дифтортетрагидро-2<i>H</i>- пиран-2-ил)-4-(2,4,5- трифторфенил)пиридин-3- ил)-2- изопропилпиримидин-5- карбоксамид P2</p>	<p>Колонка DAICEL Chiralpak IG (250 × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 20% этанола с 0,1% гидроксидом аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,183 мин, э. и. 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,37 (с, 1H), 9,00 (с, 2H), 8,68 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,69 (дт, <i>J</i>=10,0, 6,8 Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 1H), 7,52 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 4,93 (д, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 3,95-3,87 (м, 1H), 3,86-3,74 (м, 1H), 3,20 (тд, <i>J</i>=13,8, 7,0 Гц, 1H), 2,36-2,18 (м, 3H), 1,95 (дд, <i>J</i>=10,0, 1,6 Гц, 1H), 1,29 (д, <i>J</i>=7,2 Гц, 6H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 493,2 (M+1)</p>

373	 <p style="text-align: center;"><i>N</i>-(2-(5,5- дифтортетрагидро-2<i>H</i>- пиран-2-ил)-4-(2,4,5- трифторфенил)пиридин-3- ил)-2- изопропоксипиримидин-5- карбоксамид P1</p>	<p>Колонка DAICEL Chiralpak OJ (250 × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% метанола с 0,1% гидроксидом аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>0,869 мин, э. и. 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,20 (с, 1H), 8,89 (с, 2H), 8,67 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,67 (дт, <i>J</i>=10,4, 6,8 Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 7,51 (д, <i>J</i>=4,4 Гц, 1H), 5,27 (тд, <i>J</i>=12,4, 6,0 Гц, 1H), 4,91 (д, <i>J</i>=9,6 Гц, 1H), 3,96-3,86 (м, 1H), 3,78 (тд, <i>J</i>=19,2, 12,4 Гц, 1H), 3,32 (с, 4H), 2,36-2,15 (м, 3H), 1,95 (д, <i>J</i>=11,2 Гц, 1H), 1,34 (д, <i>J</i>=6,4 Гц, 6H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 509,2 (<i>M</i>+1).</p>
374	 <p style="text-align: center;"><i>N</i>-(2-(5,5- дифтортетрагидро-2<i>H</i>- пиран-2-ил)-4-(2,4,5- трифторфенил)пиридин-3- ил)-2- изопропоксипиримидин-5- карбоксамид P2</p>	<p>Колонка DAICEL Chiralpak OJ (250 × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% метанола с 0,1% гидроксидом аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,129 мин, э. и. 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,20 (с, 1H), 8,89 (с, 2H), 8,66 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,67 (дт, <i>J</i>=10,4, 6,8 Гц, 1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,51 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 5,33-5,23 (м, 1H), 4,91 (д, <i>J</i>=10,4 Гц, 1H), 3,93-3,86 (м, 1H), 3,85- 3,71 (м, 1H), 2,36-2,17 (м, 3H), 1,95 (д, <i>J</i>=10,4 Гц, 1H), 1,34 (д, <i>J</i>=6,0 Гц, 6H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 509,2 (<i>M</i>+1)</p>

375	 <p><i>N</i>-(2'-(<i>сис</i>)-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>Колонка DAICEL Chiralpak OJ (250 × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 25% метанола с 0,1% гидроксидом аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,080 мин, э. и. 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,89 (с, 1H), 9,00-8,99 (м, 2H), 8,68 (д, <i>J</i>=5,0 Гц, 1H), 8,54-8,52 (м, 1H), 7,64 (ддд, <i>J</i>=9,9, 8,7, 1,2 Гц, 1H), 7,51 (дд, <i>J</i>=4,9, 3,6 Гц, 1H), 7,42 (дт, <i>J</i>=8,5, 4,3 Гц, 1H), 4,11 (д, <i>J</i>=4,9 Гц, 3H), 3,39 (т, <i>J</i>=4,0 Гц, 1H), 2,64-2,51 (м, 2H), 2,38-2,30 (м, 2H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,97-1,86 (м, 2H), 0,86-0,83 (м, 3H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 458,2 (M+1)</p>
376	 <p><i>N</i>-(2'-(<i>сис</i>)-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>Колонка DAICEL Chiralpak OJ (250 × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 25% метанола с 0,1% гидроксидом аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,315 мин, э. и. 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,91-9,88 (м, 1H), 9,01-8,98 (м, 2H), 8,68 (д, <i>J</i>=5,0 Гц, 1H), 8,53-8,52 (м, 1H), 7,63 (тд, <i>J</i>=9,3, 1,2 Гц, 1H), 7,51 (дд, <i>J</i>=4,9, 3,6 Гц, 1H), 7,43-7,39 (м, 1H), 4,11-4,09 (м, 3H), 3,41-3,36 (м, 1H), 2,65-2,50 (м, 2H), 2,39-2,29 (м, 2H), 2,10-2,01 (м, 1H), 1,98-1,85 (м, 2H), 0,86-0,78 (м, 3H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 458,2 (M+1)</p>

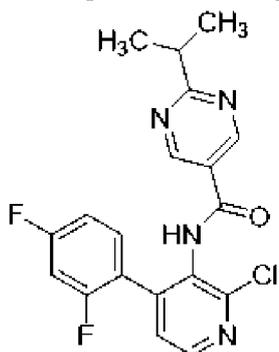
## Пример 377

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,4-дифторфенил)пиримидин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



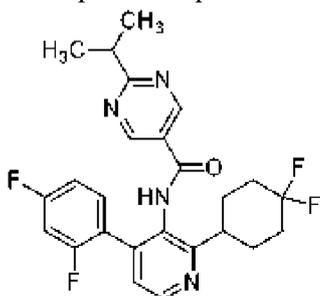
Стадия 1. Получение  
изопропилпиримидин-5-карбоксамид

*N*-[2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-3-пиридил]-2-



Смесь *N*-(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,090 г, 0,22 ммоль) в диоксане (1,2 мл) и воде (0,11 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли карбонат калия (0,092 г, 0,67 ммоль), 2-(3,4-дигидро-2H-пиран-6-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,070 г, 0,34 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) (0,019 г, 0,022 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой целита, а слой на фильтре промывали этилацетатом (2 × 20 мл). Фильтрат промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 25 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-100% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,070 г, выход 79%): МС (ИЭР+) *m/z* 389,2 (M+1), 391,2 (M+1).

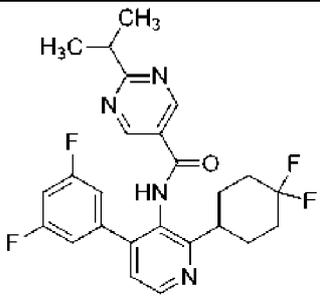
Стадия 2. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,4-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

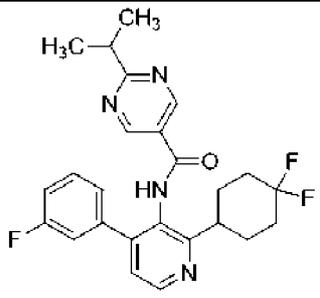
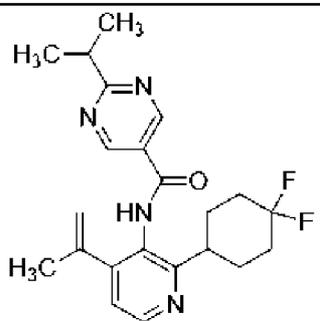


К смеси (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфата (0,0021 г, 0,0019 ммоль),

дихлор(диметоксиэтан)никеля (0,0042 г, 0,019 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (0,0076 г, 0,028 ммоль), *N*-[2-хлор-4-(2,4-дифторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида (0,074 г, 0,19 ммоль), карбоната цезия (0,12 г, 0,38 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (0,0562 г, 0,38 ммоль) добавляли *N,N*-диметилформаид (4,7 мл). Смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично закрывали. Реакционную смесь затем перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 25 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием 5-85% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в качестве элюента, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,040 г, выход 45%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,34 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,61 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,45-7,34 (м, 3H), 7,18-7,14 (м, 1H), 3,20 (7, *J*=6,9 Гц, 2H), 2,09-1,85 (м, 8H), 1,29 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 473,2 (M+1)

Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

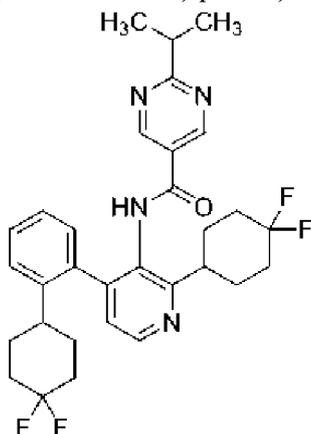
№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР
378	 <i>N</i> -[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3,5-дифторфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксаид	0,0072 г 18%	473,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,40 (с, 1H), 9,04 (с, 2H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,39 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,29 (тт, <i>J</i> =9,4, 2,3 Гц, 1H), 7,24-7,17 (м, 2H), 3,22 (тт, <i>J</i> =13,8, 6,9 Гц, 2H), 2,09-2,02 (м, 3H), 1,93-1,79 (м, 5H), 1,30 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H)

379	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,071 г 50%	455,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,36 (с, 1H), 9,02 (с, 2H), 8,62 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,47 (тд, <i>J</i> =8,1, 6,2 Гц, 1H), 7,37 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 2H), 7,25-7,19 (м, 1H), 3,21 (7, <i>J</i> =6,9 Гц, 2H), 2,08-1,82 (м, 8H), 1,30 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H)
380	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,033 г 46%	401,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,24 (с, 1H), 9,19 (с, 2H), 8,48 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,22 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 5,19 (с, 1H), 5,00 (с, 1H), 3,29-3,21 (м, 1H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,05-2,02 (м, 2H), 1,99 (с, 3H), 1,88-1,80 (м, 5H), 1,33 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H)

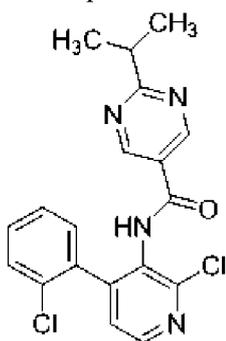
Пример 381

Синтез

*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-(4,4-дифторциклогексил)фенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

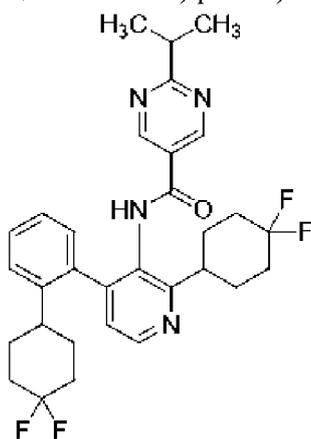


Стадия 1. Получение *N*-[2-хлор-4-(2-хлорфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



Смесь *N*-(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,10 г, 0,25 ммоль) в диоксане (1,8 мл) и воде (0,20 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли карбонат калия (0,10 г, 0,75 ммоль), 2-хлорфенилбороновую кислоту (0,058 г, 0,37 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) (0,020 г, 0,025 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой целита, а слой на фильтре промывали этилацетатом ( $2 \times 20$  мл). Объединенный фильтрат промывали насыщенным хлоридом аммония ( $2 \times 25$  мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-100% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,065 г, выход 68%): МС (ИЭР+)  $m/z$  387,0 (M+1), 389,0 (M+1).

Стадия 2. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2-(4,4-дифторциклогексил)фенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

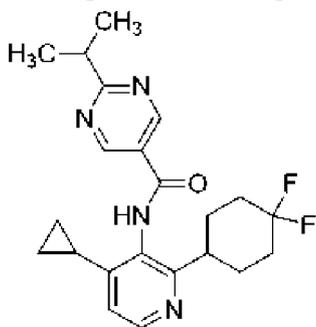


К смеси (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил *kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфата (0,0017 г, 0,0015 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никеля (0,0034 г, 0,015 ммоль), 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (0,0062 г, 0,023 ммоль), *N*-[2-хлор-4-(2-хлорфенил)-3-пиридил]-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,060 г, 0,15 ммоль), карбоната цезия (0,10 г, 0,31 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (0,051 г, 0,31 ммоль) добавляли *N,N*-диметилформамид (3,9 мл). Смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично

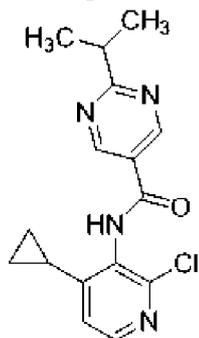
закрывали. Реакционную смесь затем перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 25 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-50% этилацетата, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,030 г, выход 32%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,12 (с, 1H), 8,80 (с, 2H), 8,57 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,35-7,29 (м, 2H), 7,23-7,20 (м, 2H), 7,13-7,11 (м, 1H), 3,16 (д квинтет, *J*=13,8, 6,9 Гц, 2H), 2,09-1,62 (м, 17H), 1,26 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 555,2 (M+1) 557,2 (M+1).

### Пример 382

Синтез *N*-(4-циклопропил-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



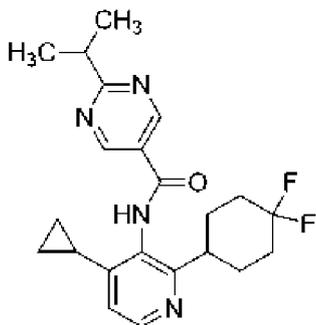
Стадия 1. Получение *N*-(2-хлор-4-циклопропилпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



Смесь *N*-(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,10 г, 0,25 ммоль) в безводном (2,0 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,029 г, 0,025 ммоль), циклопропилцинк бромид (0,99 мл, 0,50 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разделяли между этилацетатом (2 × 20 мл) и водой (20 мл). Органический слой промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 25 мл), водой (25 мл) и солевым раствором (25 мл), а затем концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-95% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества. Остаток использовали на

следующей стадии без дополнительной очистки (0,043 г, выход 55%): МС (ИЭР+)  $m/z$  317,0 (M+1) 319,0 (M+1).

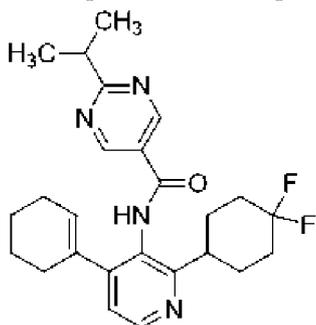
Стадия 2. Получение *N*-(4-циклопропил-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



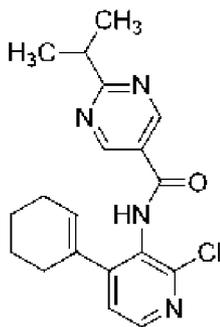
К смеси (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил *kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфата (0,0010 г, 0,90 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никеля (0,0019 г, 0,0088 ммоль), 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (0,0036 г, 0,013 ммоль), *N*-(2-хлор-4-циклопропилпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида (0,028 г, 0,088 ммоль), карбоната цезия (0,58 г, 0,18 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (0,029 г, 0,18 ммоль) добавляли *N,N*-диметилформамид (2,2 мл). Смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично закрывали. Реакционную смесь затем перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 25 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ, элюируя с помощью 20-65% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,0060 г, выход 16%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,37 (с, 1H), 9,28 (с, 2H), 8,36 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 6,81 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 3,24 (тд, *J*=13,7, 6,8 Гц, 1H), 3,13-3,05 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 4H), 1,86-1,75 (м, 5H), 1,33 (д, *J*=6,9 Гц, 6H), 0,99 (дк, *J*=7,8, 3,7 Гц, 2H), 0,76-0,72 (м, 2H); МС (ИЭР+)  $m/z$  401,2 (M+1).

#### Пример 383

Синтез *N*-(4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида

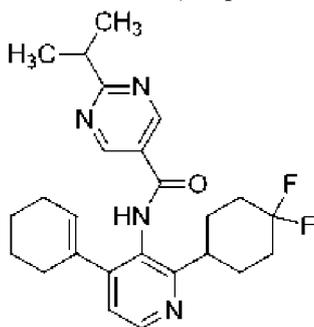


Стадия 1. Получение *N*-(2-хлор-4-(циклогекс-1-ен-1-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



Смесь *N*-(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,20 г, 0,50 ммоль) в диоксане (2,2 мл) и воде (0,25 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли карбонат калия (0,20 г, 1,5 ммоль), циклогексен-1-илбороновую кислоту (0,094 г, 0,74 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1) (0,040 г, 0,050 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой целита, а слой на фильтре промывали этилацетатом (2 × 20 мл). Фильтрат промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 25 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-100% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,17 г, выход 93%): МС (ИЭР+)  $m/z$  357,0 (M+1), 359,0 (M+1).

Стадия 2. Получение *N*-(4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



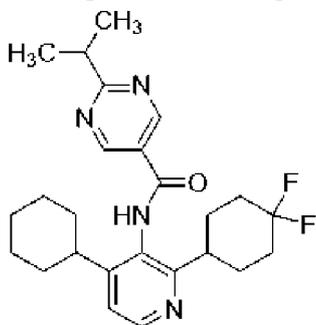
К смеси (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил *kN*фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфата (0,0050 г, 0,0046 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никеля (0,010 г, 0,046 ммоль), 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридина (0,019 г, 0,069 ммоль), *N*-(2-хлор-4-(циклогекс-1-ен-1-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,17 г, 0,46 ммоль), карбоната цезия (0,30 г, 0,92 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (0,15 г, 0,92 ммоль) добавляли *N,N*-диметилформамид (12 мл). Смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично закрывали. Реакционную смесь затем перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната

натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ, элюируя градиентом 10-90% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,11 г, выход 53%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,18 (с, 1H), 9,17 (с, 2H), 8,44 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,14 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 5,71 (дт, *J*=3,5, 1,9 Гц, 1H), 3,25 (7, *J*=6,9 Гц, 1H), 3,15-3,09 (м, 1H), 2,19 (с, 2H), 2,06-1,94 (м, 5H), 1,89-1,77 (м, 5H), 1,63-1,48 (м, 4H), 1,33 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 441,3 (M+1).

#### Пример 384

Синтез

*N*-(4-циклогексил-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

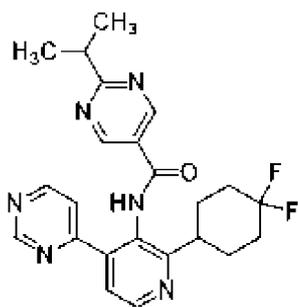


К смеси *N*-(4-(циклогекс-1-ен-1-ил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,078 г, 0,18 ммоль) в метаноле (1,0 мл) и этилацетате (1,0 мл) добавляли формиат аммония (0,22 г, 3,6 ммоль) и 10% палладий на углеродном носителе (0,028 г). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили этилацетатом (10 мл), фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием градиента 10-90% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,037 г, выход 47%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,27 (с, 1H), 9,25 (с, 2H), 8,45 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,26 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 3,26 (тт, *J*=13,8, 6,9 Гц, 1H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,72-2,67 (м, 1H), 2,04-1,66 (м, 13H), 1,44-1,19 (м, 11H); МС (ИЭР+) *m/z* 443,3 (M+1).

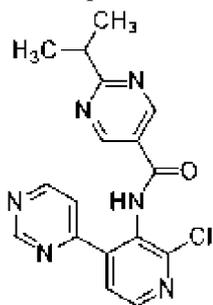
#### Пример 385

Синтез

*N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(пиримидин-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

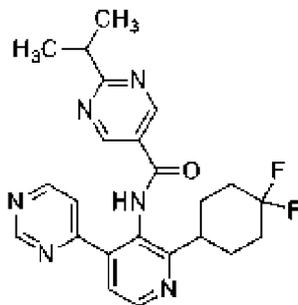


Стадия 1. Получение *N*-(2-хлор-4-(пиридин-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпириимидин-5-карбоксамида



К раствору *N*-(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)-2-изопропилпириимидин-5-карбоксамида (0,20 г, 0,50 ммоль) в безводном диметилформамиде (1,2 мл) добавляли 4-(трибутилстаннил)пириимидин (0,20 г, 0,55 ммоль), йодид меди (I) (0,0095 г, 0,050 ммоль) и тетраакс(трифенилфосфин)палладий (0) (0,034 г, 0,030 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 минут и перемешивали при 115°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой целита, а слой на фильтре промывали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные фильтраты промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 25 мл), водой (25 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 0-60% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,086 г, выход 49%): МС (ИЭР+)  $m/z$  355,3 (M+1), 357,2 (M+1).

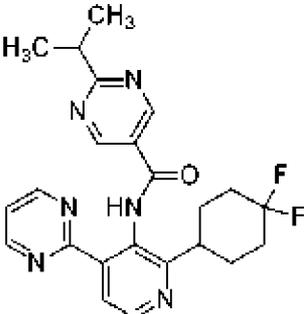
Стадия 2. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(пиридин-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпириимидин-5-карбоксамида



К смеси (4,4"-ди-трет-бутил-2,2"-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил *kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфата (0,0027 г, 0,0024 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никеля (0,0053 г, 0,024 ммоль), 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридина (0,0096 г, 0,036 ммоль), *N*-(2-хлор-4-(пиридин-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпириимидин-5-карбоксамида (0,085 г, 0,24 ммоль), карбоната цезия (0,16 г, 0,48

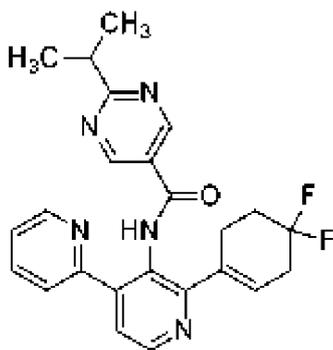
ммоль) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (0,079 г, 0,48 ммоль) добавляли *N, N*-диметилформамид (6,0 мл). Смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично закрывали. Реакционную смесь затем перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-70% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,021 г, выход 20%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,52 (с, 1H), 9,26 (д, *J*=1,3 Гц, 1H), 9,08 (с, 2H), 8,89 (д, *J*=5,2 Гц, 1H), 8,72 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,76 (дд, *J*=5,2, 1,3 Гц, 1H), 7,58 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 3,29-3,17 (м, 2H), 2,12-1,81 (м, 8H), 1,31 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 439,2 (M+1).

Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

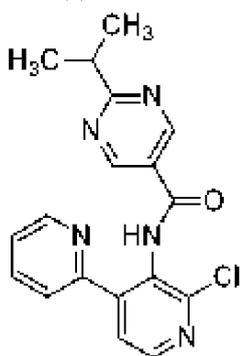
№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР
386	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(пиримидин-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,10 г 57%	439,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,47 (с, 1H), 9,10 (с, 2H), 8,89 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 2H), 8,69 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,79 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,49 (т, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 3,30-3,18 (м, 2H), 2,10-1,90 (м, 8H), 1,32 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H)

#### Пример 387

Синтез *N*-(2'-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

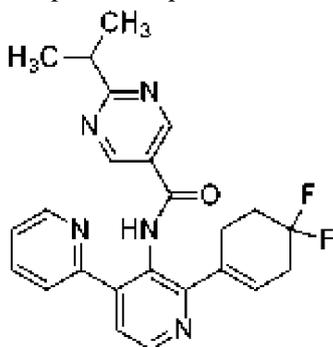


Стадия 1. Получение *N*-(2'-хлор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



К раствору *N*-(2-хлор-4-йод-3-пиридил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида (0,15 г, 0,36 ммоль) в THF (2,0 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,042 г, 0,036 ммоль) и 2-пиридилцинк бромид (1,4 мл, 0,72 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 70°C в течение 4 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили этилацетатом и промывали 1 М HCl (20 мл) и водой (20 мл), затем концентрировали *in vacuo*. Очисткой с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-100% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,10 г, выход 80%): МС (ИЭР+)  $m/z$  354,0 (M+1), 356,0 (M+1).

Стадия 2. Получение *N*-(2'-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



Смесь *N*-(2'-хлор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида (0,10 г, 0,29 ммоль) в диоксане (1,3 мл) и воде (0,14 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли карбонат калия (0,12 г, 0,86 ммоль), 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,11 г, 0,43 ммоль),

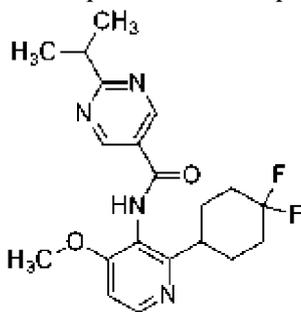
[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (1:1) (0,024 г, 0,029 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой целита, а слой на фильтре промывали этилацетатом (2 × 20 мл). Фильтрат промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 25 мл) и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ, элюируя с помощью 10-90% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,033 г, выход 25%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,96 (с, 2H), 8,67 (ддд, *J*=4,9, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 8,61 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,90 (тд, *J*=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,70-7,68 (м, 1H), 7,61 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,43 (ддд, *J*=7,6, 4,9, 1,1 Гц, 1H), 5,79 (м, 1H), 3,23 (дк, *J*=13,8, 6,9 Гц, 1H), 2,77 (м, 2H), 2,62-2,54 (м, 2H), 2,15 (тт, *J*=13,7, 6,8 Гц, 2H), 1,34 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 436,2 (M+1).

### Пример 388

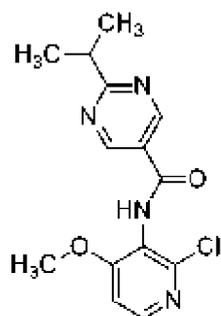
#### Синтез

#### *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-метоксипиримидин-3-ил)-2-

#### изопропилпиримидин-5-карбоксамида **2**



#### Стадия 1. Получение *N*-(2-хлор-4-метоксипиримидин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-

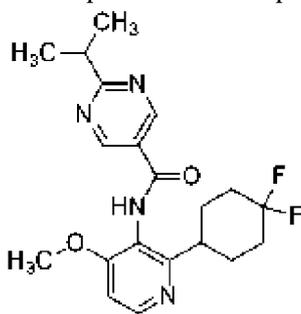


#### карбоксамида

Сосуд, содержащий 2-хлор-4-метоксипиримидин-3-иламин (0,25 г, 1,6 ммоль), 2-хлор-1-метилпиримидиния йодид (1,2 г, 4,7 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,52 г, 3,2 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (7,8 мл), заполняли *N, N*-диизопропилэтиламином (2,7 мл, 16 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и перемешивали при 65°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали 1 М гидроксидом натрия (20 мл), насыщенным хлоридом аммония (2 × 30 мл) и водой (30 мл), затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-80% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества

(0,25 г, выход 55%): МС (ИЭР+)  $m/z$  307,0 (M+1), 309,0 (M+1).

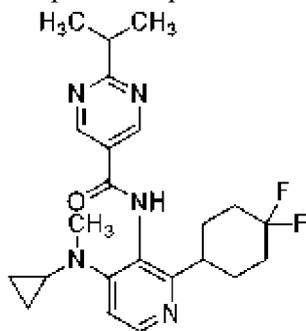
Стадия 2. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-метоксипиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



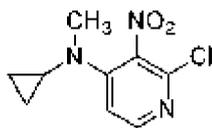
К смеси (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил *kN*фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфата (0,0088 г, 0,0078 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никеля (0,017 г, 0,079 ммоль), 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (0,032 г, 0,12 ммоль), *N*-(2-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,24 г, 0,79 ммоль), карбоната цезия (0,51 г, 1,6 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (0,26 г, 1,6 ммоль) добавляли *N,N*-диметилформамид (20 мл). Смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично закрывали. Реакционную смесь затем перемешивали перед лампами Kessil PR 160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью обращенно-фазной хроматографии, элюируя с помощью 5-95% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,27 г, выход 85%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,04 (с, 1H), 9,24 (с, 2H), 8,41 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 7,05 (д, *J*=5,7 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,25 (тт, *J*=13,8, 6,9 Гц, 1H), 2,04-1,77 (м, 9H), 1,33 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  391,2 (M+1).

Пример 389

Синтез *N*-(4-(циклопропил(метил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

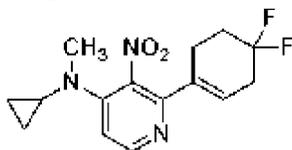


Стадия 1. Получение 2-хлор-*N*-циклопропил-*N*-метил-3-нитропиридин-4-амина



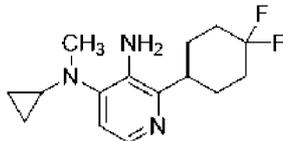
К смеси 2,4-дихлор-3-нитропиридина (1,0 г, 5,2 ммоль), *N*-метилциклопропанамина (0,41 г, 5,7 ммоль) в безводном ДМСО (10 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (6,2 мл, 5,2 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. Реакционную смесь разводили водой (20 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2×20 мл). Органический слой промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-60% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (0,60 г, выход 51%): МС (ИЭР+)  $m/z$  228,0 (M+1), 229,9 (M+1).

Стадия 2. Получение *N*-циклопропил-2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-*N*-метил-3-нитропиридин-4-амина



Смесь 2-хлор-*N*-циклопропил-*N*-метил-3-нитропиридин-4-амина (0,31 г, 1,3 ммоль) в 1,4-диоксане (8,6 мл) и воде (0,96 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли карбонат калия (0,56 г, 4,0 ммоль), 2-(3,4-дигидро-2*H*-пиран-6-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,29 г, 1,2 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (1:1) (0,11 г, 0,13 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой целита, а слой на фильтре промывали этилацетатом (2 × 20 мл). Фильтрат промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 25 мл) и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток использовали как есть на следующей стадии (0,41 г, колич. выход, неочищенный): МС (ИЭР+)  $m/z$  310,2 (M+1).

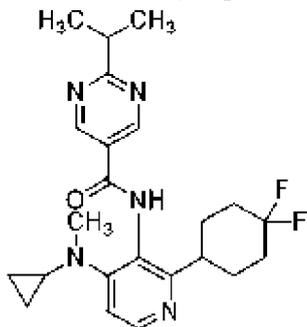
Стадия 3. Получение *N*<sup>4</sup>-циклопропил-2-(4,4-дифторциклогексил)-*N*<sup>4</sup>-метилпиридин-3,4-диамина



К раствору 2-хлор-*N*-циклопропил-*N*-метил-3-нитропиридин-4-амина (0,42 г, 1,4 ммоль) в метаноле (14 мл) и этилацетате (14 мл) добавляли палладий на активированном угле (0,16 г, 1,5 ммоль, чистота 10%) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества

(0,10 г, выход 27%): МС (ИЭР+)  $m/z$  282,2 (M+1).

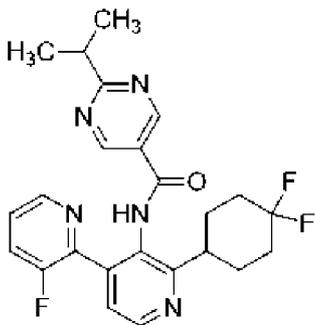
Стадия 4. Получение *N*-(4-(циклопропил(метил)амино)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



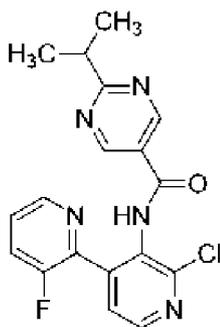
Смесь, содержащую *N*<sup>4</sup>-циклопропил-2-(4,4-дифторциклогексил)-*N*<sup>4</sup>-метилпиридин-3,4-диамин (0,094 г, 0,33 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,26 г, 1,0 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,083 г, 0,50 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (3,4 мл), заполняли *N,N*-диизопропилэтиламином (0,35 мл, 2,0 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и перемешивали при 68°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали 1 М гидроксидом натрия (20 мл), насыщенным хлоридом аммония (2 × 30 мл) и водой (30 мл), затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ, элюируя с помощью 10-50% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,10 г, выход 74%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,02 (с, 1H), 9,23 (с, 2H), 8,19 (д, *J*=5,6 Гц, 1H), 6,98 (д, *J*=5,7 Гц, 1H), 3,25 (дддд, *J*=10,8, 6,5, 4,7, 3,9, 1,3 Гц, 1H), 2,99-2,92 (м, 1H), 2,87 (с, 3H), 2,61 (тт, *J*=6,6, 3,3 Гц, 1H), 2,08-1,84 (м, 8H), 1,32 (д, *J*=6,9 Гц, 6H), 0,75-0,71 (м, 2H), 0,42-0,38 (м, 2H); МС (ИЭР+)  $m/z$  430,2 (M+1).

Пример 390

Синтез *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида

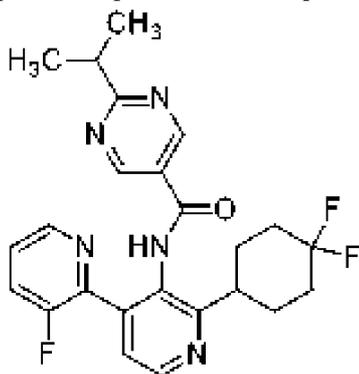


Стадия 1. Получение *N*-(2'-хлор-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



К раствору 3-фтор-2-йодпиридина (0,085 г, 0,38 ммоль) в THF (3,0 мл) добавляли изопропилмагния хлорид (2 М в THF) (0,19 мл, 0,38 ммоль) при  $-40^{\circ}\text{C}$  и смесь перемешивали в течение 20 минут. К этому раствору добавляли хлорид цинка (1 М в THF) (1,5 мл, 1,5 ммоль) одной порцией при  $-40^{\circ}\text{C}$ . Реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали еще 1,5 ч. Добавляли раствор *N*-(2-хлор-4-йод-3-пиридил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,15 г, 0,38 ммоль) в THF (3,0 мл) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (0,044 г, 0,038 ммоль) и реакционную смесь выдерживали при температуре образования флегмы в течение 1 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом (20 мл) и 10% водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл). Органический слой промывали водой (30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-100% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде почти белого твердого вещества (0,087 г, выход 61%): МС (ИЭР+)  $m/z$  372,0 (M+1), 374,0 (M+1).

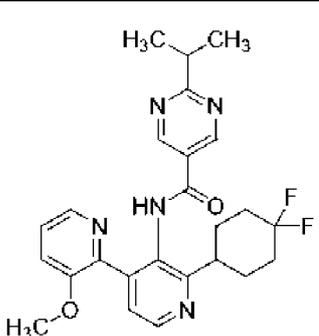
Стадия 2. Получение *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



К смеси (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил *kN*)]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфата (0,0022 г, 0,0020 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никеля (0,0044 г, 0,020 ммоль), 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (0,0080 г, 0,030 ммоль), *N*-(2'-хлор-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,074 г, 0,20 ммоль), карбоната цезия (0,13 г, 0,40 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (0,065 г, 0,40 ммоль) добавляли *N,N*-диметилформамид (5,0 мл). Смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично закрывали. Реакционную смесь затем перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм)

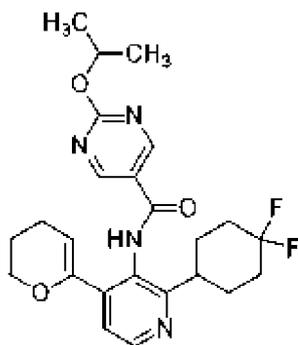
в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ, элюируя с помощью 10-90% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,11 г, выход 53%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,40 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,66 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,47 (дт, *J*=4,6, 1,6 Гц, 1H), 7,84 (ддд, *J*=10,2, 8,5, 1,3 Гц, 1H), 7,66-7,53 (м, 2H), 3,20 (д квинтет, *J*=13,8, 6,9 Гц, 2H), 2,11-1,85 (м, 8H), 1,29 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР-) *m/z* 454,6 (M-1).

Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

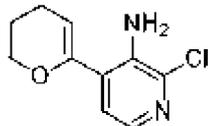
№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР
391	 <p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-метокси-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,0094 г 24%	468,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,13 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,58 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,19 (дд, <i>J</i> =4,6, 0,9 Гц, 1H), 7,54-7,51 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 2H), 3,70 (с, 3H), 3,20 (дк, <i>J</i> =13,7, 6,9 Гц, 2H), 2,12-2,06 (м, 2H), 1,95-1,83 (м, 6H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H)

#### Пример 392

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3,4-дигидро-2*H*-пиран-6-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид

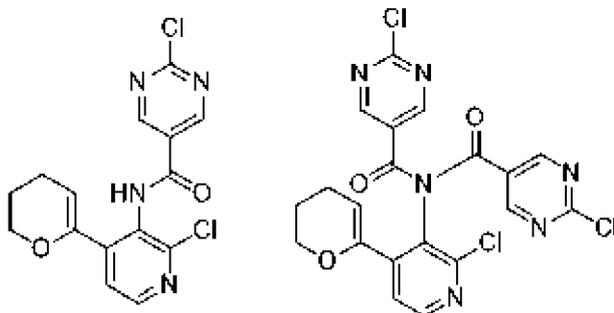


Стадия 1. Получение 2-хлор-4-(3,4-дигидро-2*H*-пиран-6-ил)пиридин-3-амина



Смесь 2-хлор-4-йод-пиридин-3-амина (0,20 г, 0,79 ммоль) в 1,4-диоксане (3,0 мл) и воде (0,30 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли карбонат калия (0,33 г, 2,4 ммоль), 2-(3,4-дигидро-2*H*-пиран-6-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,25 г, 1,2 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1:1) (0,067 г, 0,079 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой целита, а слой на фильтре промывали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенный фильтрат промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 25 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-100% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,11 г, выход 64%): МС (ИЭР+) *m/z* 211,0 (M+1), 213,0 (M+1).

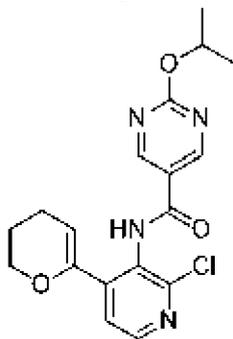
Стадия 2. Получение 2-хлор-*N*-(2-хлор-4-(3,4-дигидро-2*H*-пиран-6-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида и 2-хлор-*N*-(2-хлор-4-(3,4-дигидро-2*H*-пиран-6-ил)пиридин-3-ил)-*N*-(2-хлорпиримидин-5-карбонил)пиримидин-5-карбоксамида



К смеси 2-хлор-4-(3,4-дигидро-2*H*-пиран-6-ил)пиридин-3-амина (0,11 г, 0,50 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,12 г, 0,75 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,26 г, 1,0 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,50 мл, 2,9 ммоль) добавляли безводный THF (3,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 20 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили этилацетатом (20 мл).

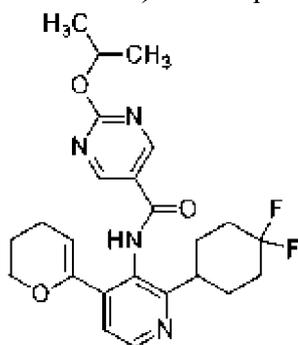
Органический слой промывали водой (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Выделяли как моно-, так и бис-алкилированные продукты. Полученное твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,11 г, выход 53%): МС1 (ИЭР+)  $m/z$  351,2 (M+1), 353,2 (M+1); МС2 (ИЭР+)  $m/z$  493,0 (M+1), 495,0 (M+1).

Стадия 3. Получение *N*-(2-хлор-4-(3,4-дигидро-2*H*-пиран-6-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамида



К неочищенному твердому веществу 2-хлор-*N*-(2-хлор-4-(3,4-дигидро-2*H*-пиран-6-ил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамида и 2-хлор-*N*-(2-хлор-4-(3,4-дигидро-2*H*-пиран-6-ил)пиридин-3-ил)-*N*-(2-хлорпиримидин-5-карбонил)пиримидин-5-карбоксамида (0,11 г, 0,22 ммоль) в безводном DMF (1,1 мл) добавляли 2-пропанол (2,8 мл, 2,2 ммоль) и 60% дисперсию гидроксида натрия в минеральном масле (0,043 г, 1,8 ммоль). Раствор перемешивали при 40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-70% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,059 г, выход 71%): МС (ИЭР+)  $m/z$  375,0 (M+1), 377,0 (M+1).

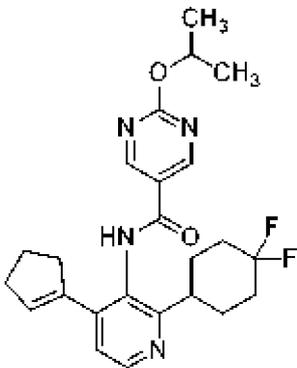
Стадия 4. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3,4-дигидро-2*H*-пиран-6-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамида



К смеси (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфата (0,0015 г, 0,0013 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никеля (0,0029 г, 0,013 ммоль), 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридина (0,0054 г, 0,020 ммоль), *N*-(2-хлор-4-(3,4-дигидро-2*H*-пиран-5-ил)пиридин-3-ил)-2-

изопропилпиримидин-5-карбоксамида (0,050 г, 0,13 ммоль), карбоната цезия (0,087 г, 0,27 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (0,044 г, 0,27 ммоль) добавляли *N, N*-диметилформаид (3,3 мл). Смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично закрывали. Реакционную смесь затем перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ, элюируя градиентом 15-90% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,017 г, выход 26%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,05 (с, 1H), 9,10 (с, 2H), 8,47 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,28-7,26 (м, 1H), 5,32 (квинтет, *J*=6,2 Гц, 1H), 5,18 (т, *J*=4,0 Гц, 1H), 3,94 (дд, *J*=5,8, 4,2 Гц, 2H), 3,14-3,06 (м, 1H), 2,09-2,04 (м, 4H), 1,93-1,73 (м, 8H), 1,37 (д, *J*=6,2 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 459,6 (M+1)

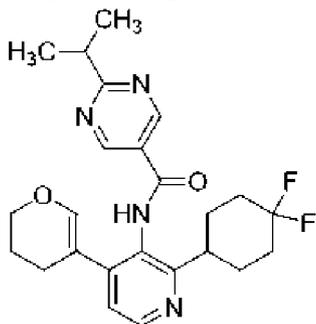
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

№ примера	Структура	Количество Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР
393	 <p><i>N</i>-(4-(циклопент-1-ен-1-ил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксиимидазин-5-карбоксамида</p>	0,0072 г 14%	443,6 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,19 (с, 1H), 9,10 (с, 2H), 8,44 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 7,26 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 6,19 (к, <i>J</i> =2,1 Гц, 1H), 5,32 (дт, <i>J</i> =12,4, 6,2 Гц, 1H), 3,12-3,03 (м, 1H), 2,63-2,59 (м, 2H), 2,38 (тд, <i>J</i> =7,3, 2,2 Гц, 2H), 2,09-2,02 (м, 2H), 1,96-1,77 (м, 8H), 1,37 (д, <i>J</i> =6,2 Гц, 6H)

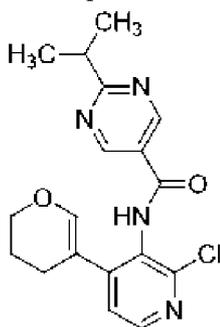
Пример 394

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3,4-дигидро-2*H*-пирин-5-ил)пиридин-3-

ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

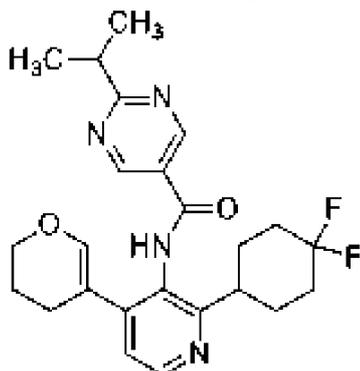


Стадия 1. Получение *N*-(2-хлор-4-(3,4-дигидро-2*H*-пиран-5-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



Смесь *N*-(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,15 г, 0,37 ммоль) в диоксане (2,4 мл) и воде (0,27 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли карбонат калия (0,15 г, 1,1 ммоль), 2-(3,4-дигидро-2*H*-пиран-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,12 г, 0,56 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (1:1) (0,030 г, 0,037 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой целита, а слой на фильтре промывали этилацетатом (2 × 20 мл). Фильтрат промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 25 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-100% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,11 г, выход 80%): МС (ИЭР+) *m/z* 359,0 (M+1), 361,0 (M+1).

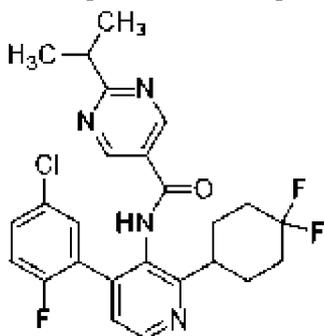
Стадия 2. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3,4-дигидро-2*H*-пиран-5-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



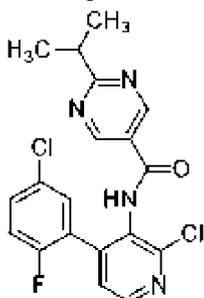
К смеси (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил *kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфата (0,0036 г, 0,0032 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никеля (0,0071 г, 0,032 ммоль), 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (0,013 г, 0,049 ммоль), *N*-(2-хлор-4-(3,4-дигидро-2*H*-пиран-5-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида (0,12 г, 0,32 ммоль), карбоната цезия (0,21 г, 0,65 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (0,11 г, 0,65 ммоль) добавляли *N,N*-диметилформаид (8,1 мл). Смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично закрывали. Реакционную смесь затем перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ, элюируя градиентом 10-80% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,11 г, выход 53%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,11 (с, 2H), 8,47 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 7,35 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 5,56 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 3,74 (д, *J*=11,1 Гц, 1H), 3,48-3,45 (м, 1H), 3,26 (тт, *J*=13,8, 6,9 Гц, 1H), 2,85-2,80 (м, 1H), 2,36-1,41 (м, 12H), 1,34 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 443,2 (M+1).

#### Пример 395

Синтез *N*-(4-(5-хлор-2-фторфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



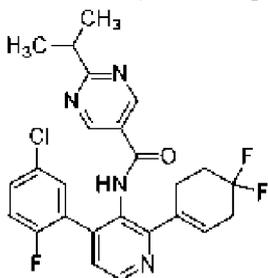
Стадия 1. Получение *N*-(2-хлор-4-(5-хлор-2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



Смесь *N*-(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида (0,15 г, 0,37 ммоль) в диоксане (2,8 мл) и воде (0,30 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли карбонат калия (0,15 г, 1,1 ммоль), 5-хлор-2-

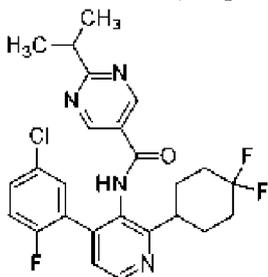
фторфенилбороновую кислоту (0,097 г, 0,56 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (1:1) (0,030 г, 0,037 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой целита, а слой на фильтре промывали этилацетатом (2 × 20 мл). Фильтрат промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 25 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-50% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,14 г, выход 89%): МС (ИЭР+)  $m/z$  405,0 (M+1), 407,0 (M+1).

Стадия 2. Получение *N*-(4-(5-хлор-2-фторфенил)-2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



Смесь *N*-(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида (0,11 г, 0,27 ммоль) в диоксане (2,0 мл) и воде (0,22 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли карбонат калия (0,11 г, 0,81 ммоль), 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,097 г, 0,56 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (1:1) (0,022 г, 0,037 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой целита, а слой на фильтре промывали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенный фильтрат промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 25 мл) и концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,17 г, колич. выход, неочищенное): МС (ИЭР+)  $m/z$  487,2 (M+1), 489,2 (M+1).

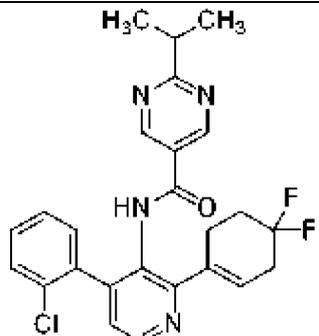
Стадия 3. Получение *N*-(4-(5-хлор-2-фторфенил)-2-(4,4-дифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



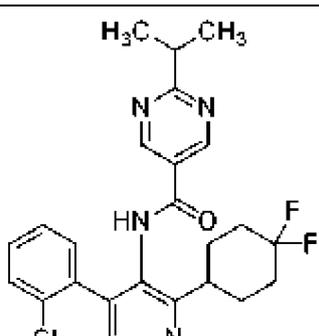
К раствору *N*-(4-(5-хлор-2-фторфенил)-2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида (0,13 г, 0,27 ммоль) в метаноле (3,4 мл) и этилацетате (3,4 мл) добавляли палладий на активированном угле (0,043 г, 0,40 ммоль,

чистота 10%) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч в атмосфере водорода (15 фунт/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали и фильтрат выпаривали при сниженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,013 г, выход 9,7%):  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,43 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,63 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,50-7,47 (м, 2H), 7,38 (дд,  $J=16,1, 6,9$  Гц, 2H), 3,21 (д квинтет,  $J=13,6, 6,8$  Гц, 2H), 2,11-1,81 (м, 8H), 1,29 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  489,2 (M+1), 491,0 (M+1).

Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) $m/z$	$^1\text{H}$ ЯМР
396	 <p><i>N</i>-(4-(2-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,055 г 45%	469,0 (M+1), 471,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,21 (с, 1H), 8,81-8,79 (м, 2H), 8,60 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,58-7,55 (м, 1H), 7,42-7,31 (м, 4H), 5,82 (с, 1H), 3,17 (7, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,71-2,69 (м, 2H), 2,65-2,57 (м, 2H), 2,19-2,08 (м, 2H), 1,27 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)

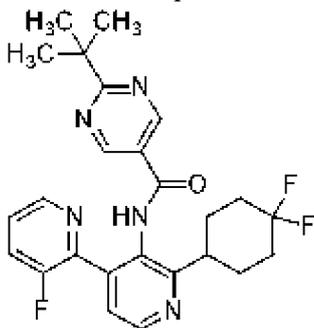
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) $m/z$	$^1\text{H}$ ЯМР
397	 <p><i>N</i>-(4-(2-хлорфенил)-2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,0057 г 10%	471,0 (M+1), 473,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,32 (с, 1H), 8,88 (с, 2H), 8,61 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,55-7,53 (м, 1H), 7,40-7,29 (м, 4H), 3,23-3,14 (м, 2H), 2,11-1,82 (м, 8H), 1,27 (д, $J=6,9$

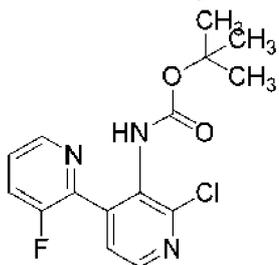
	(4,4-дифторциклогексил)пириндин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид			Гц, 6Н)
--	--	--	--	---------

Пример 398

Синтез 2-(*трет*-бутил)-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид

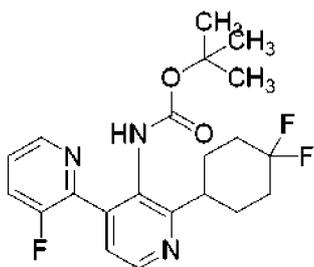


Стадия 1. Получение *трет*-бутил(2'-хлор-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата



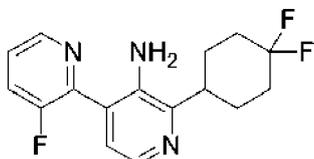
Смесь *трет*-бутил(2-хлор-4-йодпириндин-3-ил)карбамата (1,3 г, 3,7 ммоль), 3-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридина (1,6 г, 4,0 ммоль) и безводного DMF (7,3 мл) обрызгивали газообразным азотом в течение 5 мин. К обрызгиваемой смеси добавляли йодид меди (I) (0,070 г, 0,37 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,25 г, 0,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 115°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 0-50% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,84 г, выход 71%): МС (ИЭР+)  $m/z$  324,2 (M+1), 326,2 (M+1).

Стадия 2. Получение *трет*-бутил(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата



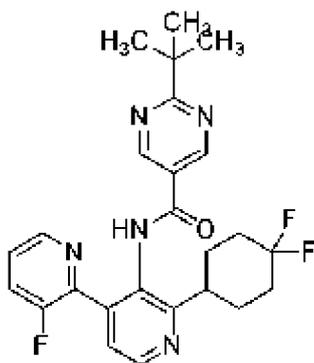
К смеси (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил *kN*фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфата (0,029 г, 0,026 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никеля (0,057 г, 0,26 ммоль), 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (0,11 г, 0,39 ммоль), *трет*-бутил(2'-хлор-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата (0,84 г, 2,6 ммоль), карбоната цезия (1,4 г, 4,2 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (0,64 г, 3,9 ммоль) добавляли *N, N*-диметилформаид (40 мл). Смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично закрывали. Реакционную смесь затем перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 8 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (300 мл). Органический слой промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 0-40% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,98 г, выход 92%): МС (ИЭР+) *m/z* 408,4 (M+1).

Стадия 3. Получение 2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина



Колбу, содержащую *трет*-бутил(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамат (0,98 г, 2,4 ммоль), заполняли 4 М хлороводородом в 1,4-диоксане (12 мл). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 35°C в течение 2 ч. Гетерогенную реакционную смесь разводили этилацетатом (300 мл) и 5 М гидроксидом натрия (60 мл). Смесь подвергали ультразвуковой обработке в течение 30 мин. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-50% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,41 г, выход 55%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; CDCl<sub>3</sub>) δ 8,54 (дт, *J*=4,6, 1,4 Гц, 1H), 8,09 (д, *J*=5,1 Гц, 1H), 7,62 (ддд, *J*=10,5, 8,5, 1,5 Гц, 1H), 7,38 (ддд, *J*=8,4, 4,5, 3,9 Гц, 1H), 7,30-7,27 (м, 2H), 5,13 (с, 2H), 2,87-2,81 (м, 1H), 2,36-2,27 (м, 2H), 2,15-1,85 (м, 6H), МС (ИЭР+) *m/z* 308,4 (M+1).

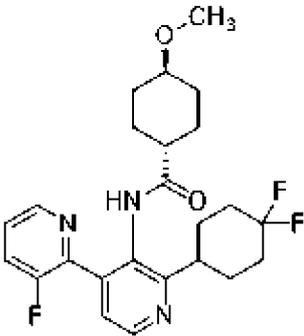
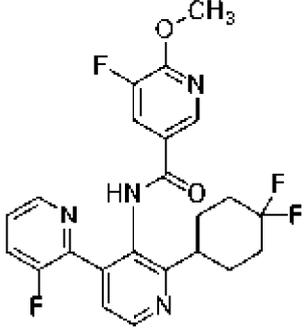
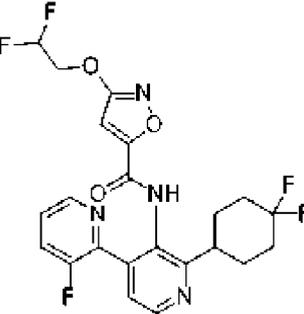
Стадия 4. Получение 2-(*трет*-бутил)-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксиамида

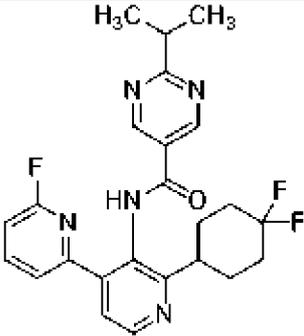
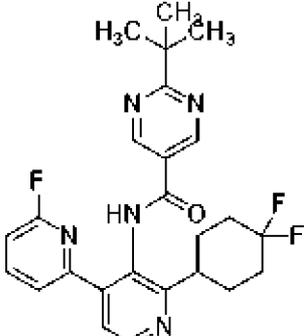


Сосуд, содержащий 2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амин (0,10 г, 0,32 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,25 г, 0,97 ммоль), 2-*трет*-бутилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,088 г, 0,49 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (3,2 мл), заполняли *N, N*-диизопропилэтиламином (0,34 мл, 1,9 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и перемешивали при 65°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали 1 М гидроксидом натрия (20 мл), насыщенным хлоридом аммония (2 × 30 мл) и водой (30 мл), затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-100% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,054 г, выход 35%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,39 (с, 1H), 8,96 (с, 2H), 8,66 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,48 (дт, *J*=4,6, 1,5 Гц, 1H), 7,85 (ддд, *J*=10,1, 8,6, 1,3 Гц, 1H), 7,51 (дт, *J*=8,6, 4,3 Гц, 1H), 7,47 (дд, *J*=4,9, 1,2 Гц, 1H), 3,24-3,19 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 2H), 2,02-1,86 (м, 6H), 1,37 (с, 9H); МС (ИЭР+) *m/z* 470,2 (M+1).

Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

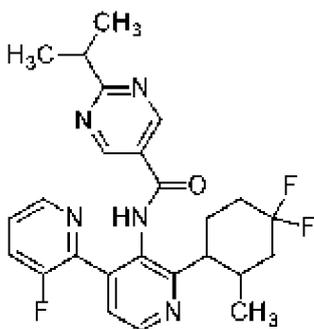
№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР
399	<p>5-хлор-<i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-</p>	0,062 г 39%	477,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,90 (с, 1H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,46 (д, <i>J</i> =4,6 Гц, 1H), 8,33 (д, <i>J</i> =2,3 Гц, 1H), 8,14 (д, <i>J</i> =2,4 Гц, 1H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,49 (дт, <i>J</i> =8,5, 4,3 Гц, 1H), 7,44 (дд, <i>J</i> =4,8, 0,8 Гц, 1H), 3,55 (с, 3H), 3,17-3,12

	ил)-6-метоксиникотинамид			(м, 1H), 2,12-2,08 (м, 2H), 1,98-1,80 (м, 6H)
400	 <p>(анти)-N-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-4-метоксициклогексан-1-карбоксамид</p>	0,051 г 58%	448,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,52 (с, 1H), 8,55 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,49 (дд, $J=4,6, 1,5$ Гц, 1H), 7,82 (тд, $J=9,3, 1,2$ Гц, 1H), 7,52 (дт, $J=8,5, 4,3$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 3,20 (с, 3H), 3,13-3,06 (м, 1H), 3,03-2,96 (м, 1H), 2,18-2,11 (м, 3H), 1,98-1,78 (м, 8H), 1,59-1,56 (м, 2H), 1,24-1,13 (м, 2H), 1,08-0,98 (м, 2H)
401	 <p>N-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид</p>	0,044 г 29%	461,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,18 (с, 1H), 8,65 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,45 (дд, $J=3,2, 1,4$ Гц, 1H), 8,37 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,92 (дд, $J=11,1, 1,9$ Гц, 1H), 7,81 (ддд, $J=10,0, 8,7, 1,2$ Гц, 1H), 7,50-7,45 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,14-2,06 (м, 2H), 1,95-1,82 (м, 6H)
402		0,062 г 55%	483,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,64 (с, 1H), 8,67 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,47-8,45 (м, 1H), 7,83 (тд, $J=9,4, 1,1$ Гц, 1H), 7,51 (дт, $J=8,5, 4,3$ Гц, 1H),

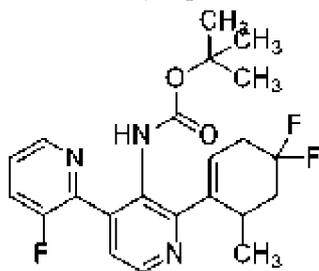
	<i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-5-карбоксамид			7,47 (дд, $J=4,9$ , 0,9 Гц, 1H), 6,96 (с, 1H), 6,42 (тт, $J=53,8$ , 3,1 Гц, 1H), 4,57 (тд, $J=15,0$ , 3,1 Гц, 2H), 3,17-3,12 (м, 1H), 2,12-2,08 (м, 2H), 1,98-1,83 (м, 6H)
403	 <i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-6-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид	0,034 г 45%	456,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,45 (с, 1H), 9,08 (с, 2H), 8,67 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,08 (q, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=7,5$ , 2,0 Гц, 1H), 7,53 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=8,2$ , 2,0 Гц, 1H), 3,22 (дквинтет, $J=13,6$ , 6,8 Гц, 2H), 2,09-1,86 (м, 8H), 1,31 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
404	 2-( <i>tert</i> -бутил)- <i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-6-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид	0,020 г 26%	470,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,45 (с, 1H), 9,09 (с, 2H), 8,66 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,08 (q, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=7,4$ , 2,3 Гц, 1H), 7,53 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=8,2$ , 2,6 Гц, 1H), 3,26-3,20 (м, 1H), 2,09-1,81 (м, 8H), 1,39 (с, 9H)

## Пример 405

Синтез *N*-(2'-(4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид **D1**

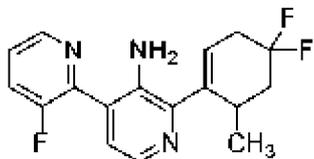


Стадия 1. Получение *tert*-бутил(2'-((4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата



Смесь *tert*-бутил(2'-хлор-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата (0,45 г, 1,4 ммоль) в 1,4-диоксане (9,3 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли *N*-[(4,4-дифтор-2-метилциклогексил)идено]амино]-4-метилбензолсульфонамид (0,66 г, 2,1 ммоль), трис(дипенилиден)ацетон)дипалладий (0) (0,13 г, 0,14 ммоль), трициклогексилфосфина тетрафторборат (0,10 г, 0,28 ммоль) и *tert*-бутоксид лития (0,33 г, 4,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили водой (30 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-80% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,35 г, выход 59%): МС (ИЭР+)  $m/z$  420,2 (M+1).

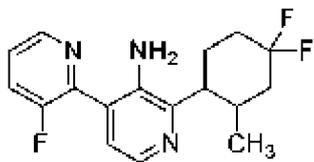
Стадия 2. 2'-((4,4-дифтор-6-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амин



К *tert*-бутил(2'-((4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамату (0,34 г, 0,81 ммоль) добавляли 4,0 М хлористоводородную кислоту в безводном диоксане (4,0 мл, 16 ммоль) и 1,4-диоксане (3,2 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили в насыщенном карбонате калия (15 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым

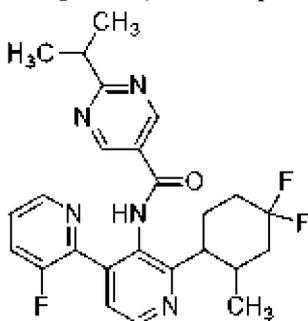
раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Полученный остаток использовали как есть на следующей стадии (0,18 г, выход 69%, неочищенный): МС (ИЭР+)  $m/z$  320,4 (M+1).

Стадия 3. Получение 2'-(4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина



Смесь 2'-(4,4-дифтор-6-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина (0,18 г, 0,56 ммоль) в этаноле (5,6 мл) и уксусной кислоте (2,2 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли формиат аммония (0,35 г, 5,6 ммоль) и 10% гидроксид палладия (0,086 г, 0,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили в этилацетате (25 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали бикарбонатом натрия (15 мл) и соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали *в вакууме*. Полученный остаток использовали как есть на следующей стадии (0,060 г, выход 33%): МС (ИЭР+)  $m/z$  322,4 (M+1).

Стадия 4. Получение *N*-(2'-(4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

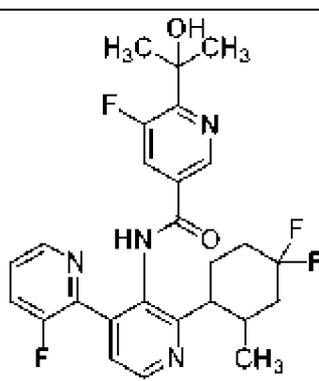
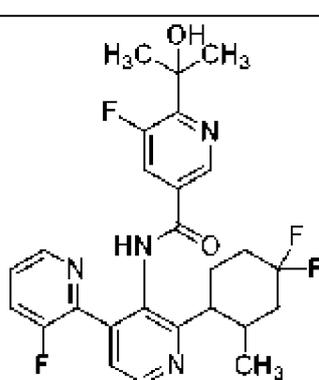


D1

К смеси 2'-(4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина (0,058 г, 0,18 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1,8 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,19 мл, 1,1 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,14 г, 0,54 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,045 г, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 8 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды к реакционной смеси добавляли метанол (3 мл) и 10 М гидроксид натрия (1 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Реакционную смесь разводили этилацетатом (10 мл), и органическую фазу промывали 1 М гидроксидом натрия (20 мл) и насыщенным хлоридом аммония (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием градиента 10-85% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в качестве

элюента, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,0095 г, выход 11%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,44 (д,  $J=0,2$  Гц, 1H), 8,93 (с, 2H), 8,67 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,47 (д,  $J=4,3$  Гц, 1H), 7,84 (т,  $J=9,3$  Гц, 1H), 7,49 (к,  $J=5,4$  Гц, 2H), 3,50 (с, 1H), 3,19 (д квинтет,  $J=13,8, 6,9$  Гц, 1H), 2,47-2,42 (м, 1H), 2,35-2,22 (м, 2H), 2,14-2,08 (м, 1H), 2,01-1,82 (м, 3H), 1,28 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H), 0,75 (д,  $J=6,9$  Гц, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  470,3 (M+1).

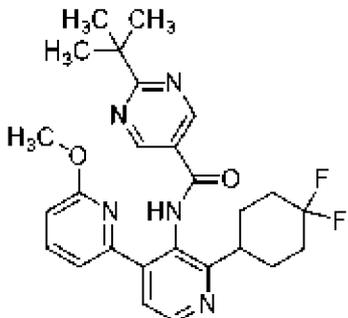
Аналогичным способом, как описано в примере 29, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) $m/z$	$^1\text{H}$ ЯМР
406	 <p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)никотинамид</p> <p>D1</p>	0,011 г 2,8%	503,3 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,38 (с, 1H), 8,68 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,48-8,47 (м, 1H), 7,90-7,80 (м, 2H), 7,52-7,45 (м, 2H), 5,34 (с, 1H), 2,86-2,80 (м, 1H), 2,30-2,21 (м, 1H), 2,12-2,05 (м, 2H), 1,97-1,79 (м, 3H), 1,77-1,60 (м, 1H), 1,52 (с, 6H), 0,64 (д, $J=6,4$ Гц, 3H)
407	 <p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксипропан-</p>	0,019 г 4,9%	503,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,39 (с, 1H), 8,67 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,61 (т, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,47-8,46 (м, 1H), 7,89-7,80 (м, 2H), 7,51-7,47 (м, 2H), 5,34 (с, 1H), 3,49-3,47 (м, 1H), 2,48-2,42 (м, 1H), 2,36-2,22 (м, 2H), 2,14-2,06 (м, 1H), 1,99-1,80 (м, 3H), 1,51

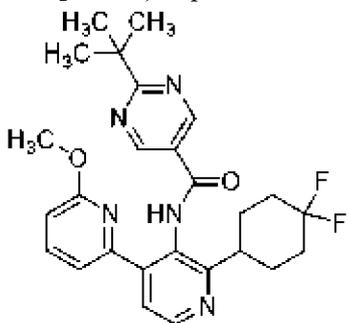
	2-ил)никотинамид D2			(с, 6H), 0,75 (д, J=6,9 Гц, 3H)
--	------------------------	--	--	------------------------------------

Пример 408

Синтез 2-(*трет*-бутил)-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-6-метокси-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид



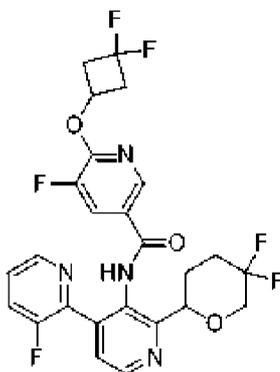
Получение 2-(*трет*-бутил)-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-6-метокси-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид



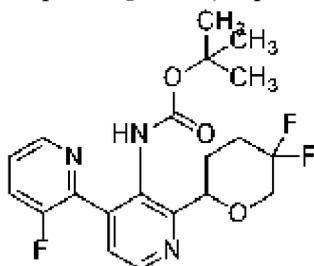
К смеси 2-(*трет*-бутил)-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-6-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид (0,015 г, 0,032 ммоль) в безводном ДМСО (0,29 мл) добавляли метанол (0,29 мл, 0,032 ммоль) и 60% дисперсию гидроксида натрия в минеральном масле (0,013 г, 0,32 ммоль). Раствор перемешивали при 70°C в течение 12 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 10-90% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,011 г, выход 72%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,38 (с, 1H), 9,09 (с, 2H), 8,64 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,77 (дд, J=8,3, 7,4 Гц, 1H), 7,55 (д, J=4,9 Гц, 1H), 7,26-7,24 (м, 1H), 6,82 (дд, J=8,3, 0,5 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,25-3,17 (м, 1H), 2,12-1,98 (м, 3H), 1,97-1,86 (м, 5H), 1,39 (с, 9H); МС (ИЭР+) *m/z* 482,4 (M+1).

Пример 409 и 410

Синтез 6-(3,3-дифторциклобутокси)-*N*-(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фторникотинамида **P1/P2** /

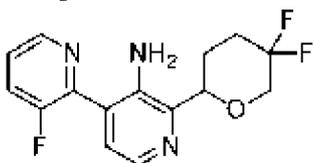


Стадия 1. Получение *tert*-бутил(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата



К смеси (4,4''-ди-*tert*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфата (0,012 г, 0,011 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никеля (0,024 г, 0,11 ммоль), 4,4'-ди-*tert*-бутил-2,2'-бипиридина (0,044 г, 0,16 ммоль), *tert*-бутил-*N*-[2-хлор-4-(3-фтор-2-пиридил)-3-пиридил]карбамата (0,35 г, 1,1 ммоль), карбоната цезия (0,63 г, 1,9 ммоль) и 5,5-дифтороксан-2-карбоновой кислоты (0,27 г, 1,6 ммоль) добавляли *N,N*-диметилформамид (22 мл). Смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично закрывали. Реакционную смесь затем перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 8 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (300 мл). Органический слой промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 0-40% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,36 г, выход 82%): МС (ИЭР+)  $m/z$  410,4 (M+1).

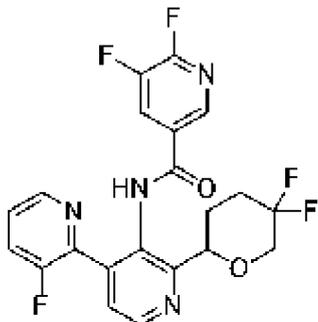
Стадия 2. Получение 2'-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина



Колбу, содержащую *tert*-бутил(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамат (0,36 г, 0,88 ммоль), заполняли 4 М хлороводородом в 1,4-диоксане (4,4 мл) и 1,4-диоксане (3,5 мл). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 45°C в течение 5 ч. Гетерогенную реакционную смесь разводили этилацетатом (30 мл) и 5 М гидроксидом натрия (60 мл). Смесь подвергали ультразвуковой обработке в

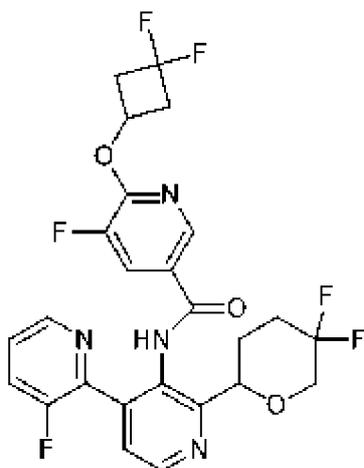
течение 30 мин. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-60% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,22 г, выход 81%): МС (ИЭР+)  $m/z$  310,2 (M+1).

Стадия 3. Получение *N*-(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5,6-дифторникотинамида



Сосуд, содержащий 2'-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амин (0,18 г, 0,59 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,45 г, 1,8 ммоль), 2,3-дифторпиридин-5-карбоновую кислоту (0,14 г, 0,88 ммоль) и безводный THF (5,9 мл), заполняли *N,N*-диизопропилэтиламином (0,61 мл, 3,5 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и перемешивали при 68°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали 1 М гидроксидом натрия (20 мл), насыщенным хлоридом аммония (2 × 30 мл) и водой (30 мл), затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-95% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (0,13 г, выход 47%): МС (ИЭР+)  $m/z$  451,4 (M+1).

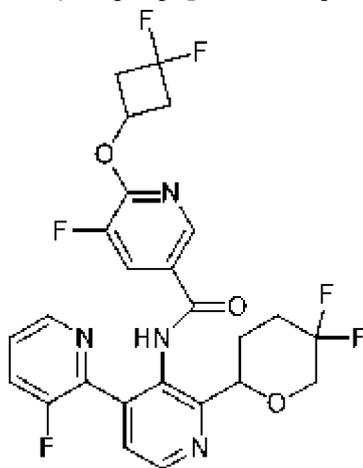
Стадия 4. Получение *rac*-6-(3,3-дифторциклобутокси)-*N*-(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фторникотинамида



К смеси *N*-(2'-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5,6-дифторникотинамида (0,12 г, 0,27 ммоль) в безводном диметилформамиде (1,1 мл)

добавляли 3,3-дифторциклобутан-1-ол (1,2 мл, 0,29 ммоль) и 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,11 г, 2,7 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч, а затем разводили этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-70% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-розового твердого вещества (0,70 г, выход 46%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,25 (с, 1H), 8,70 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,45 (д, *J*=4,5 Гц, 1H), 8,37 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,96 (дд, *J*=10,9, 1,7 Гц, 1H), 7,84-7,80 (м, 1H), 7,60 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 7,50 (дт, *J*=8,5, 4,3 Гц, 1H), 5,29-5,20 (м, 1H), 4,91 (д, *J*=10,5 Гц, 1H), 3,95-3,88 (м, 1H), 3,79-3,68 (м, 1H), 3,25-3,14 (м, 2H), 2,90-2,78 (м, 2H), 2,38-2,13 (м, 3H), 2,02-1,99 (м, 1H); МС (ИЭР+) *m/z* 539,2 (M+1).

Стадия 4. Получение 6-(3,3-дифторциклобутокси)-*N*-(2'-(5,5-дифлортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фторникотинамида **P1/P2**

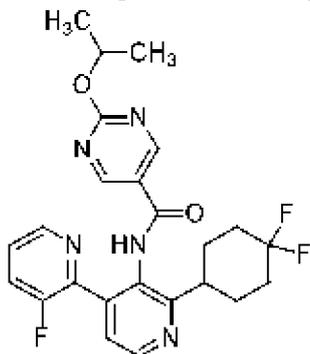


*Рац*-6-(3,3-дифторциклобутокси)-*N*-(2'-(5,5-дифлортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фторникотинамид (0,053 г, 0,098 ммоль) очищали с помощью хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK OD-H (250 мм × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 20% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии, с получением пика 1 (время удерживания=1,138 мин) в виде бесцветного твердого вещества (0,015 г, выход 27%, э. и. 99%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,71 (с, 1H), 8,59 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,44 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 8,36 (д, *J*=1,6 Гц, 1H), 7,73 (дд, *J*=1,6, 10,0 Гц, 1H), 7,61-7,49 (м, 2H), 7,32 (тд, *J*=4,0, 8,4 Гц, 1H), 5,33-5,20 (м, 1H), 4,87 (дд, *J*=2,8, 10,0 Гц, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,80-3,65 (м, 1H), 3,26-3,11 (м, 2H), 2,95-2,73 (м, 2H), 2,43-2,18 (м, 3H), 2,16-1,98 (м, 1H); МС (ИЭР+) *m/z* 539,2 (M+1).

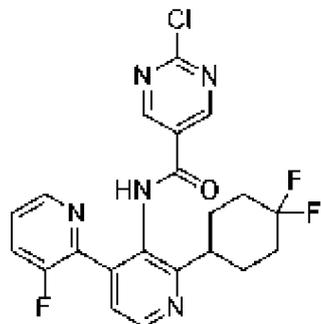
Пик 2 (время удерживания=1,330 мин) получали в виде бесцветного твердого вещества (0,015 г, выход 27%, э. и. 99%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,71 (с, 1H), 8,59 (д, *J*=4,8 Гц, 1H), 8,44 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 8,36 (д, *J*=0,8 Гц, 1H), 7,76-7,69 (м, 1H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,32 (тд, *J*=4,0, 8,4 Гц, 1H), 5,36-5,19 (м, 1H), 4,87 (дд, *J*=2,4, 10,0 Гц, 1H), 4,17-4,06 (м, 1H), 3,80-3,66 (м, 1H), 3,25-3,11 (м, 2H), 2,92-2,75 (м, 2H), 2,42-2,19 (м, 3H), 2,16-1,98 (м, 1H); МС (ИЭР+) *m/z* 539,2 (M+1).

## Пример 411

Синтез *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамида

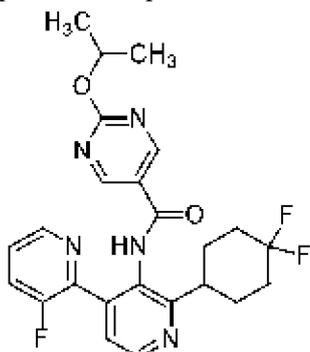


Стадия 1. Получение 2-хлор-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамида



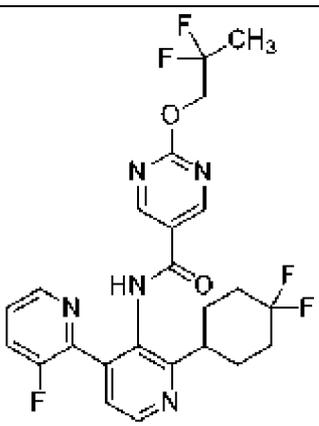
В смесь, содержащую 2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амин (0,15 г, 0,49 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,37 г, 1,5 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,12 г, 0,73 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (4,9 мл), добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,51 мл, 2,9 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и перемешивали при 68°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали 1 М гидроксидом натрия (20 мл), насыщенным хлоридом аммония (2 × 30 мл) и водой (30 мл), затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,097 г, выход 44%): МС (ИЭР+) *m/z* 449,4 (M+1), 451,4 (M+1).

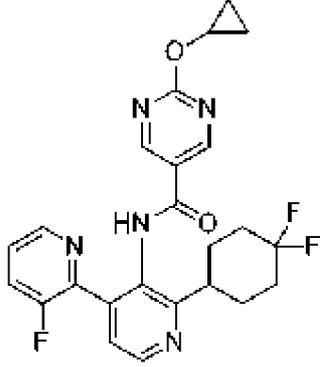
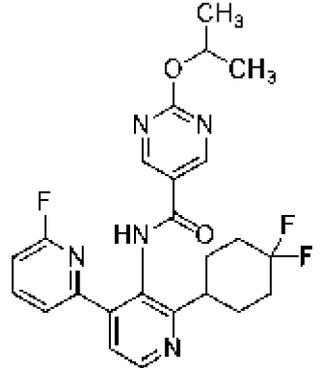
Стадия 2. Получение *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамида



К смеси 2-хлор-N-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид (0,097 г, 0,22 ммоль) в безводном DMF (1,1 мл) добавляли 2-пропанол (2,8 мл, 2,2 ммоль) и 60% дисперсию гидроксида натрия в минеральном масле (0,043 г, 1,8 ммоль). Раствор перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-80% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединения в виде почти белого твердого вещества (0,035 г, выход 32%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,24 (с, 1H), 8,84 (с, 2H), 8,65 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,46 (дт, *J*=3,0, 1,5 Гц, 1H), 7,82 (ддд, *J*=10,1, 8,7, 1,2 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 2H), 5,26 (7, *J*=6,2 Гц, 1H), 3,22-3,17 (м, 1H), 2,14-2,05 (м, 2H), 1,97-1,84 (м, 6H), 1,34 (д, *J*=6,2 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 472,2 (M+1).

Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

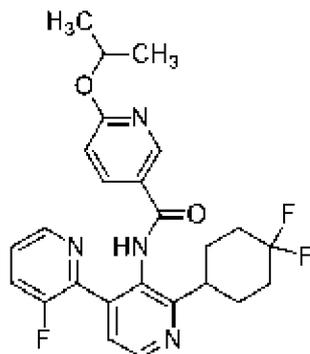
№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР
412	 <p>N-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-(2,2-дифторпропокси)пиримидин-5-карбоксамид</p>	0,049 г 76%	508,2 (M+1)	(400 МГц, MeOD) δ 8,93 (с, 2H), 8,67 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 8,47 (дт, <i>J</i> =4,7, 1,5 Гц, 1H), 7,72 (ддд, <i>J</i> =10,0, 8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,51 (дд, <i>J</i> =5,0, 1,4 Гц, 1H), 7,50-7,46 (м, 1H), 4,68 (т, <i>J</i> =12,1 Гц, 2H), 3,26-3,20 (м, 1H), 2,20-2,04 (м, 4H), 1,95 (д, <i>J</i> =13,3 Гц, 3H), 1,90-1,84 (м, 1H), 1,78 (т, <i>J</i> =18,8 Гц, 3H)

413	 <p>2-циклопропокси-<i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	0,0090 г 16%	470,2 (M+1)	(400 МГц, MeOD) $\delta$ 8,91 (с, 2H), 8,66 (с, 1H), 8,48 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 7,75-7,70 (м, 1H), 7,52-7,46 (м, 2H), 4,46 (тт, $J=6,1, 3,1$ Гц, 1H), 3,26-3,19 (м, 1H), 2,21-2,03 (м, 4H), 1,97-1,81 (м, 4H), 0,90-0,85 (м, 2H), 0,84-0,80 (м, 2H)
414	 <p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-6-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропокси-пиримидин-5-карбоксамид</p>	0,010 г 35%	472,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,29 (с, 1H), 8,96 (с, 2H), 8,65 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,06 (к, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=7,4, 2,5$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,20 (дд, $J=8,2, 2,6$ Гц, 1H), 5,29 (т, $J=6,2$ Гц, 1H), 3,25-3,17 (м, 1H), 2,12-2,04 (м, 2H), 2,01-1,81 (м, 6H), 1,35 (д, $J=6,2$ Гц, 6H)

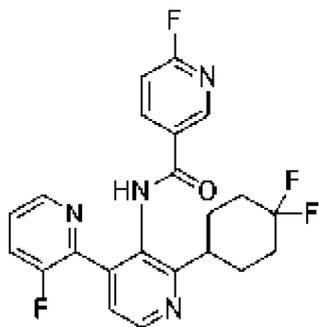
Пример 415

Синтез

*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-6-изопропоксиникотинамида

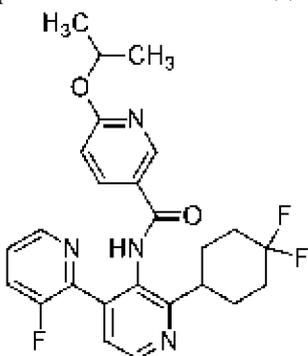


Стадия 1. Получение *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-6-фторникотинамида



Смесь, содержащую 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3-фтор-2-пиридил)пиридин-3-амин (0,10 г, 0,33 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридина йодид (0,25 г, 0,98 ммоль), 6-фторникотиновую кислоту (0,069 г, 0,49 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (3,3 мл), заполняли *N,N*-диизопропилэтиламином (0,34 мл, 2,0 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и перемешивали при 68°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали 1 М гидроксидом натрия (20 мл), насыщенным хлоридом аммония (2 × 30 мл) и водой (30 мл), затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученное твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,14 г, колич. выход, неочищенное): МС (ИЭР+)  $m/z$  431,4 (M+1).

Стадия 2. Получение *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-6-изопропоксиникотинамида

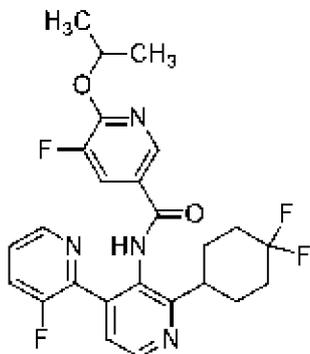


К смеси *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-6-фторникотинамида (0,14 г, 0,33 ммоль) в безводном диметилформамиде (3,3 мл) добавляли 2-пропанол (3,3 мл, 0,33 ммоль) и 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,13 г, 3,3 ммоль). Раствор перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-80% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде почти белого твердого вещества (0,088 г, выход 55%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,09 (с, 1H), 8,63 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,53 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,44 (д,  $J=4,6$  Гц, 1H), 7,95 (дд,  $J=8,7, 2,5$  Гц, 1H), 7,82-7,77 (м, 1H), 7,46 (дт,  $J=12,6, 4,3$  Гц, 2H), 6,79 (д,  $J=8,7$  Гц,

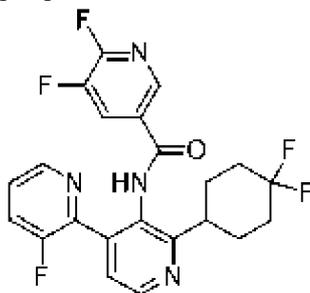
1H), 5,30 (7,  $J=6,2$  Гц, 1H), 3,22-3,16 (м, 1H), 2,16-2,08 (м, 2H), 1,97-1,80 (м, 6H), 1,30 (д,  $J=6,2$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  471,2 (M+1).

Пример 416

Синтез *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-изопропоксиникотинамида



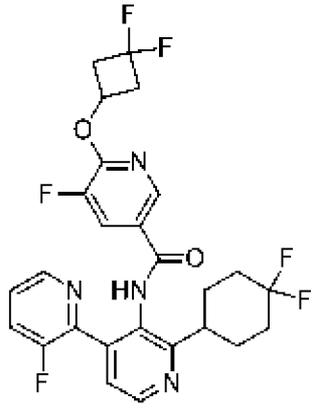
Стадия 1. Получение *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5,6-дифторникотинамида



В смесь 2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина (0,30 г, 0,98 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,75 г, 2,9 ммоль), 2,3-дифторпиридин-5-карбоновой кислоты (0,23 г, 1,5 ммоль) и безводного тетрагидрофурана (8,1 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,0 мл, 5,9 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и перемешивали при 68°C в течение 20 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили метанолом (5 мл) и 1 М гидроксидом натрия (2 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, а затем разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали водой (20 мл), насыщенным хлоридом аммония (2 × 30 мл) и солевым раствором (30 мл), затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-95% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,035 г, выход 32%) (0,24 г, выход 55%): МС (ИЭР+)  $m/z$  449,4 (M+1).

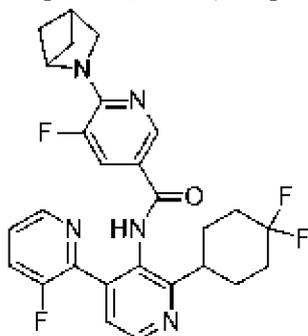
Стадия 2. Получение *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-изопропоксиникотинамида



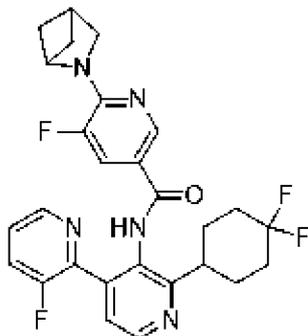
	3'-ил)-5-фторникотинамид			1H), 0,61-0,56 (м, 2H), 0,39-0,35 (м, 2H)
418	 <p>6-(3,3-дифторциклобутокс)-<i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фторникотинамид</p>	0,077 г 90%	537,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,21 (с, 1H), 8,65 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,45-8,44 (м, 1H), 7,95 (дд, $J=10,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,83-7,78 (м, 1H), 7,51-7,45 (м, 2H), 5,29-5,20 (м, 1H), 3,27-3,15 (м, 3H), 2,91-2,76 (м, 2H), 2,12-2,08 (м, 2H), 1,98-1,82 (м, 6H)

Пример 419

Синтез 6-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фторникотинамида



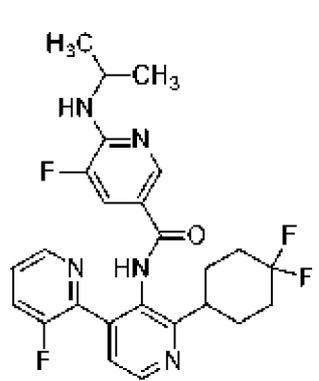
Стадия 1. Получение 6-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-ил)-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фторникотинамида



К смеси *N*-[2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3-фтор-2-пиридил)-3-пиридил]-5,6-

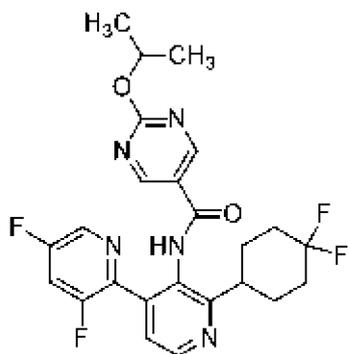
дифтор-пиридин-3-карбоксамид (0,070 г, 0,16 ммоль) в безводном диметилформамиде (1,6 мл) добавляли 2-азабицикло[2.1.1]гексана гидрохлорид (0,037 г, 0,32 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламин (0,33 мл, 1,9 ммоль). Раствор перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-70% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде почти белого твердого вещества (0,13 г, выход 48%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,91 (с, 1H), 8,62 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,46-8,44 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,82-7,77 (м, 1H), 7,67 (дд, *J*=13,7, 1,7 Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 4,85 (д, *J*=6,9 Гц, 1H), 3,55 (д, *J*=3,5 Гц, 2H), 3,20-3,13 (м, 1H), 2,95-2,92 (м, 1H), 2,13-2,08 (м, 2H), 1,97-1,82 (м, 8H), 1,36-1,30 (м, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 512,2 (M+1).

Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

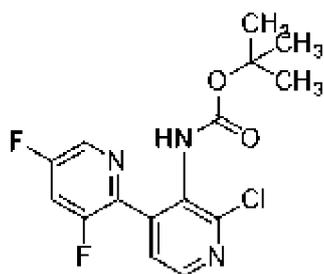
№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР
420	 <p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-(изопропиламино)никотинамид</p>	0,061 г 80%	488,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,84 (с, 1H), 8,62 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,45 (дд, <i>J</i> =3,3, 1,3 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,81-7,76 (м, 1H), 7,56 (дд, <i>J</i> =12,3, 1,7 Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 7,04 (д, <i>J</i> =7,5 Гц, 1H), 4,26 (дсекстет, <i>J</i> =13,7, 6,8 Гц, 1H), 3,20-3,14 (м, 1H), 2,12-2,08 (м, 2H), 1,97-1,78 (м, 6H), 1,18 (д, <i>J</i> =6,5 Гц, 6H)

Пример 421

Синтез *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3,5-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропоксиимидин-5-карбоксамид

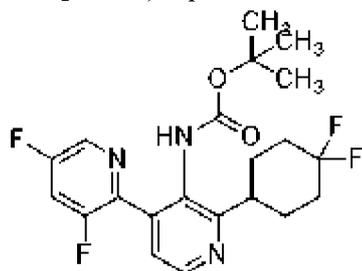


Стадия 1. Получение *tert*-бутил(2'-хлор-3,5-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата



Смесь *tert*-бутил(2-хлор-4-йодпиридин-3-ил)карбамата (0,5 г, 1,4 ммоль), 3,5-дифтор-2-трибутилстаннилпиридина (0,63 г, 1,6 ммоль) и безводного диметилформамида (3,5 мл) обрызгивали газообразным азотом в течение 5 мин. К обрызгиваемой смеси добавляли йодид меди (I) (0,027 г, 0,14 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,098 г, 0,085 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 115°C в течение 1 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию смесь разводили этилацетатом (30 мл). Органический слой промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 0-70% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,32 г, выход 67%): МС (ИЭР+)  $m/z$  342,2 (M+1), 344,2 (M+1).

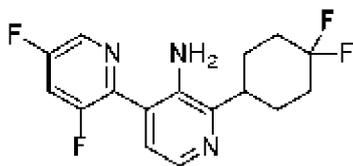
Стадия 2. Получение *tert*-бутил(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3,5-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата



К смеси (4,4''-ди-*tert*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил *kN*]фенил-*kN*сиридия (III) гексафторфосфата (0,0061 г, 0,0054 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никеля (0,012 г, 0,054 ммоль), 4,4'-ди-*tert*-бутил-2,2'-бипиридина (0,022 г, 0,081 ммоль), *tert*-бутил(2'-хлор-3,5-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата (0,19 г, 0,54 ммоль), карбоната цезия (0,32 г, 0,97 ммоль) и 4,4-

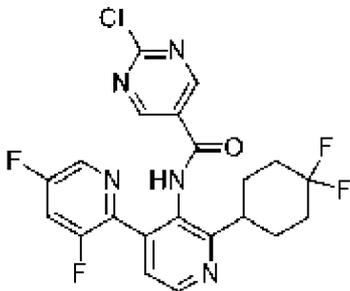
дифторциклогексанкарбоновой кислоты (0,13 г, 0,81 ммоль) добавляли *N, N*-диметилформамид (13 мл). Смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично закрывали. Реакционную смесь затем перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 × 50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-70% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,13 г, выход 58%): МС (ИЭР+)  $m/z$  439,2 (M+1).

Стадия 3. Получение 2'-(4,4-дифторциклогексил)-3,5-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина



Колбу, содержащую *tert*-бутил(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3,5-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамат (0,13 г, 0,31 ммоль) в 1,4-диоксане (0,62 мл), заполняли 4 М хлороводородом в 1,4-диоксане (0,78 мл). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 45°C в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением по каплям *N, N*-диизопропилэтиламина до тех пор, пока pH не стал нейтральным. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-80% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,084 г, выход 83%): МС (ИЭР+)  $m/z$  326,3 (M+1).

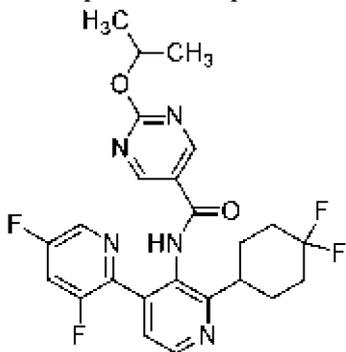
Стадия 4. Получение 2-хлор-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3,5-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид



В смесь, содержащую 2'-(4,4-дифторциклогексил)-3,5-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амин (0,081 г, 0,25 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,19 г, 0,75 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,059 г, 0,37 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (2,5 мл), добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,26 мл, 1,5 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и перемешивали при 68°C в течение 20 ч. Реакционную смесь

разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали 1 М гидроксидом натрия (20 мл), насыщенным хлоридом аммония ( $2 \times 30$  мл) и водой (30 мл), затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Полученное твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,12 г, колич. выход, неочищенное): МС (ИЭР+)  $m/z$  466,3 (M+1), 468,4 (M+1).

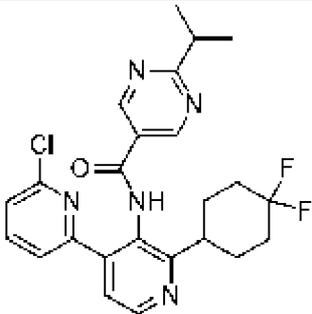
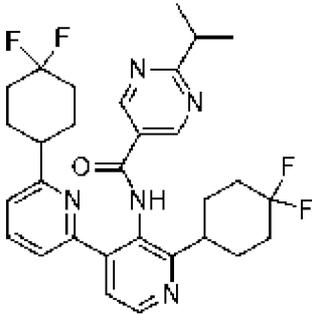
Стадия 5. Получение *N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3,5-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид



К смеси 2-хлор-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3,5-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид (0,12 г, 0,25 ммоль) в безводном диметилформамиде (2,5 мл) добавляли 2-пропанол (2,5 мл, 0,25 ммоль) и 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,099 г, 2,5 ммоль). Раствор перемешивали при 45°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония ( $2 \times 20$  мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием 5-85% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в качестве элюента, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,012 г, выход 10%):  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,25 (с, 1H), 8,87 (с, 2H), 8,65 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,57 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,10-8,05 (м, 1H), 7,45 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 5,27 (7,  $J=6,2$  Гц, 1H), 3,23-3,17 (м, 1H), 2,13-2,06 (м, 2H), 2,01-1,84 (м, 6H), 1,34 (д,  $J=6,2$  Гц, 6H). МС (ИЭР+)  $m/z$  490,2 (M+1)

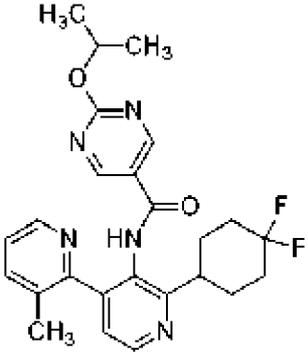
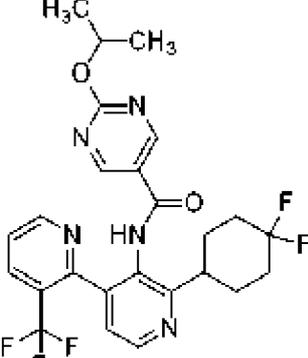
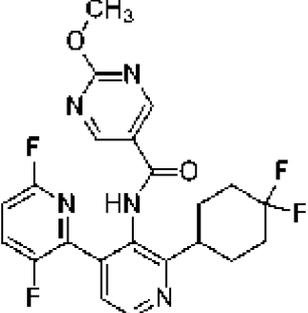
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) $m/z$	$^1\text{H}$ ЯМР
422	 2-хлор- <i>N</i> -(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3,5-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид	0,051 г 38%	472,2 (M+1)	(400 МГц, MeOD) $\delta$ 9,10 (с, 2H), 8,65 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,63 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,94 (дд, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 7,69- 7,66 (м, 1H), 7,54 (д,

	<i>N</i> -(5-хлор-2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид			$J=5,0$ Гц, 1H), 3,28 (дд, $J=13,8, 6,9$ Гц, 1H), 3,24-3,17 (м, 1H), 2,20-2,14 (м, 2H), 2,10-2,03 (м, 2H), 1,96-1,93 (м, 3H), 1,90-1,81 (м, 1H), 1,38 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
423	 <i>N</i> -(6-хлор-2'-(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид	0,020 г 14%	472,2 (M+1), 474,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,45 (с, 1H), 9,09 (с, 2H), 8,67 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,95 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,52 (дд, $J=6,4, 4,3$ Гц, 2H), 3,27-3,17 (м, 2H), 2,12-2,06 (м, 2H), 2,01-1,81 (м, 6H), 1,30 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
424	 <i>N</i> -(2',6-бис(4,4-дифторциклогексил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид	0,0048 г 2,7%	556,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,39 (с, 1H), 9,10 (с, 2H), 8,64 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,84-7,80 (м, 1H), 7,51-7,49 (м, 2H), 7,28 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,24-3,18 (м, 2H), 2,78-2,71 (м, 1H), 2,12-2,05 (м, 2H), 2,03-1,85 (м, 9H), 1,81-1,57 (м, 5H), 1,29 (д, $J=6,8$ Гц, 6H)

Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

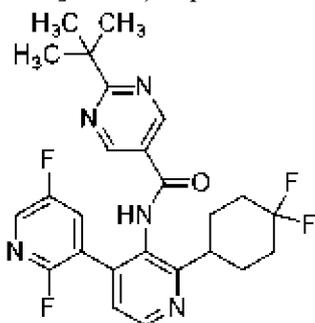
№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) $m/z$	$^1\text{H}$ ЯМР
-----------	-----------------------	---------------------	--------------------	------------------

425	 <p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-метил-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид</p>	0,022 г 46%	468,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,09 (с, 1H), 8,72 (с, 2H), 8,60 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,39 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 7,68 (д, <i>J</i> =7,7 Гц, 1H), 7,33 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,25 (дд, <i>J</i> =7,7, 4,8 Гц, 1H), 5,23 (7, <i>J</i> =6,2 Гц, 1H), 3,18-3,12 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,13-2,06 (м, 2H), 2,00-1,82 (м, 6H), 1,32 (д, <i>J</i> =6,2 Гц, 6H)
426	 <p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-(трифторметил)-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид</p>	0,033 г 61%	522,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,98 (с, 1H), 8,84 (д, <i>J</i> =4,5 Гц, 1H), 8,71 (с, 2H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 8,30 (д, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 7,66-7,62 (м, 1H), 7,31 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 5,24 (дквинтет, <i>J</i> =12,3, 6,1 Гц, 1H), 3,16-3,11 (м, 1H), 2,16-2,06 (м, 2H), 2,00-1,79 (м, 6H), 1,32 (д, <i>J</i> =6,1 Гц, 6H)
427	 <p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3,5-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид</p>	0,055 г 46%	462,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,69 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,46 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,31 (дд, <i>J</i> =4,4, 2,7 Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,27-3,21 (м, 1H), 2,13-2,07 (м,

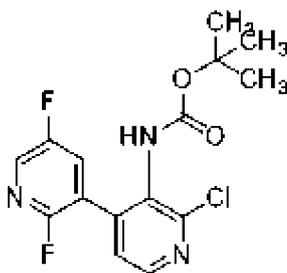
	3,6-дифтор-[2,4'- бипиридин]-3'-ил)-2- метоксипиримидин-5- карбоксамид			2H), 1,99-1,83 (м, 6H)
--	---	--	--	------------------------

Пример 428

Синтез 2-(*трет*-бутил)-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-2,5-дифтор-[3,4'-  
бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамида

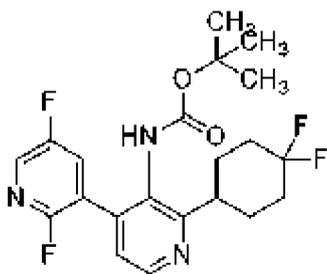


Стадия 1. Получение *трет*-бутил(2'-хлор-2,5-дифтор-[3,4'-бипиридин]-3'-  
ил)карбамата



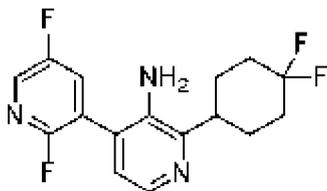
Смесь (2,5-дифторпиримидин-3-ил)бороновой кислоты (0,39 г, 2,5 ммоль) в 1,4-диоксане (8,1 мл) и воде (0,90 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли карбонат калия (0,94 г, 6,8 ммоль), *трет*-бутил-*N*-(2-хлор-4-йод-3-пиридил)карбамат (0,80 г, 2,3 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (1:1) (0,19 г, 0,23 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой целита, а слой на фильтре промывали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенный фильтрат промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 25 мл) и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 0-40% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,39 г, выход 51%): МС (ИЭР+) *m/z* 342,2 (M+1), 344,2 (M+1)

Стадия 2. Получение *трет*-бутил(2'-(4,4-дифторциклогексил)-2,5-дифтор-[3,4'-  
бипиридин]-3'-ил)карбамата



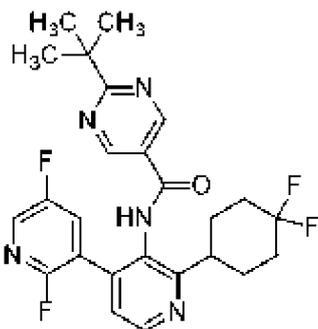
К смеси (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил *kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфата (0,013 г, 0,011 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никеля (0,025 г, 0,11 ммоль), 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (0,045 г, 0,17 ммоль), *трет*-бутил(2'-хлор-2,5-дифтор-[3,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата (0,39 г, 1,1 ммоль), карбоната цезия (0,66 г, 2,0 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (0,28 г, 1,7 ммоль) добавляли *N, N*-диметилформамид (23 мл). Смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично закрывали. Реакционную смесь затем перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2 × 50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-90% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (0,32 г, выход 67%): МС (ИЭР+) *m/z* 426,4 (M+1)

Стадия 3. Получение 2'-(4,4-дифторциклогексил)-2,5-дифтор-[3,4'-бипиридин]-3'-амина



К раствору *трет*-бутил(2'-(4,4-дифторциклогексил)-2,5-дифтор-[3,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата (0,32 г, 0,75 ммоль) в 1,4-диоксане (3,0 мл) добавляли 4 М хлороводород в 1,4-диоксане (3,8 мл). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 45°C в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением по каплям *N, N*-диизопропилэтиламина, до тех пор, пока pH не стал нейтральным. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-80% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,23 г, выход 92%): МС (ИЭР+) *m/z* 326,2 (M+1).

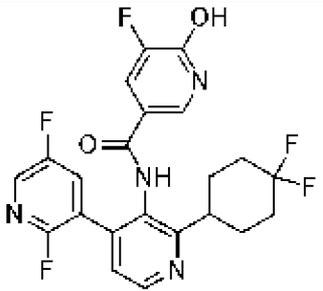
Стадия 4. Получение 2-(*трет*-бутил)-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-2,5-дифтор-[3,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид



В смесь, содержащую 2'-(4,4-дифторциклогексил)-2,5-дифтор-[3,4'-бипиридин]-3'-амин (0,11 г, 0,34 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,26 г, 1,0 ммоль), 2-*tert*-бутилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,093 г, 0,52 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (3,4 мл), добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,36 мл, 2,1 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и перемешивали при 68°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали 1 М гидроксидом натрия (20 мл), насыщенным хлоридом аммония (2 × 30 мл) и водой (30 мл), затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-95% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,14 г, выход 76%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,44 (с, 1H), 9,00 (с, 2H), 8,67 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,29 (дд, *J*=2,8, 1,6 Гц, 1H), 8,00 (тд, *J*=7,6, 3,0 Гц, 1H), 7,46 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 3,26-3,23 (м, 1H), 2,08-1,84 (м, 8H), 1,37 (с, 9H); МС (ИЭР+) *m/z* 488,3 (M+1).

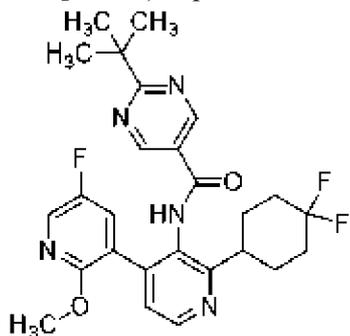
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР
429	<p><i>N</i>-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-2,5-дифтор-[3,4'-бипиридин]-3'-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид</p>	0,077 г 44%	479,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,24 (с, 1H), 8,66 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,42 (д, <i>J</i> =1,7 Гц, 1H), 8,27 (т, <i>J</i> =1,4 Гц, 1H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,45 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,23-3,17 (м, 1H), 2,13-2,05 (м, 2H), 2,00-1,82 (м, 6H)

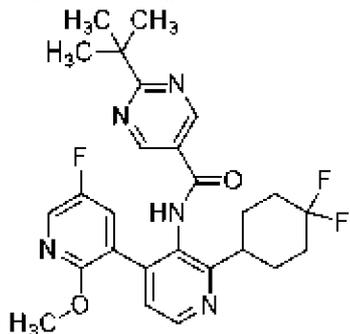
430	 <p style="text-align: center;">N-(2'-(4,4- дифторциклогексил)-2,5- дифтор-[3,4'-бипиридин]- 3'-ил)-5-фтор-6- гидроксиникотинамид</p>	0,0078 г 4,8%	465,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,00 (с, 1H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,27 (д, <i>J</i> =0,9 Гц, 1H), 7,94 (тд, <i>J</i> =7,6, 2,8 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,65 (д, <i>J</i> =11,5 Гц, 1H), 7,42 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 3,19-3,14 (м, 1H), 2,13-2,07 (м, 2H), 1,99-1,76 (м, 6H)
-----	--	------------------	----------------	---

## Пример 431

Синтез 2-(*трет*-бутил)-N-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-5-фтор-2-метокси-[3,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамида



Стадия 1. Получение 2-(*трет*-бутил)-N-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-5-фтор-2-метокси-[3,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамида

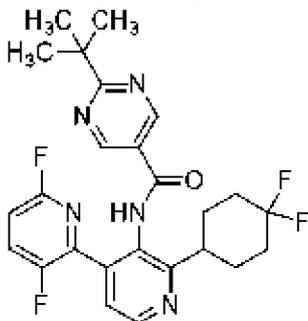


К смеси N-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3-фтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)-6-фторникотинамида (0,070 г, 0,14 ммоль) в безводном диметилсульфоксиде (1,3 мл) добавляли метанол (1,3 мл, 0,14 ммоль) и 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,057 г, 1,4 ммоль). Раствор перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (10 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-80% этилацетата в гептане, получали указанное в

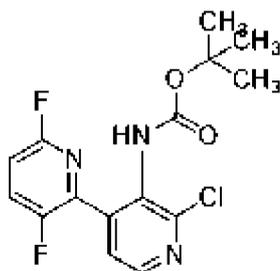
заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,088 г, выход 55%):  $^1\text{H-NMR}$  (400 МГц; ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,21 (с, 1H), 8,96 (с, 2H), 8,60 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,18 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 7,66 (дд,  $J=8,4, 2,8$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 3,77 (с, 3H), 3,21-3,14 (м, 1H), 2,12-1,80 (м, 9H), 1,37 (с, 9H); МС (ИЭР+)  $m/z$  500,4 (M+1)

Пример 432

Синтез 2-(*трет*-бутил)-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3,6-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид

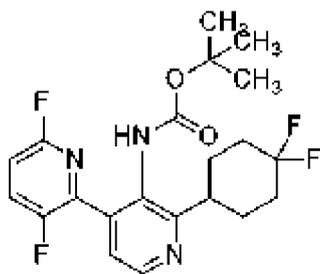


Стадия 1. Получение *трет*-бутил(2'-хлор-3,6-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата



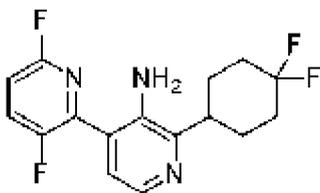
К раствору *трет*-бутил(2'-хлор-4-йодпиримидин-3-ил)карбамата (0,43 г, 1,2 ммоль) в безводном DMF (3,0 мл) добавляли трибутил-(3,6-дифтор-2-пиридил)станнан (0,54 г, 1,3 ммоль), йодид меди (I) (0,023 г, 0,12 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,084 г, 0,073 ммоль). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 10 минут и перемешивали при 115°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали через слой целита, а слой на фильтре промывали этилацетатом (2 × 20 мл). Фильтрат промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 25 мл) и водой (25 мл), затем концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-40% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,35 г, выход 84%): МС (ИЭР+)  $m/z$  342,2 (M+1), 344,2 (M+1).

Стадия 2. Получение *трет*-бутил(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3,6-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата



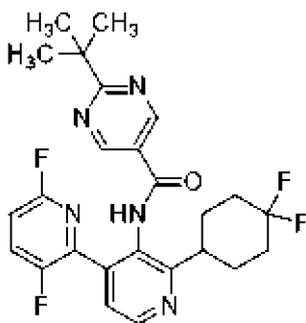
К смеси (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил кN)фенил-кC} иридия (III) гексафторфосфата (0,0072 г, 0,0069 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никеля (0,015 г, 0,069 ммоль), 4,4'-ди-*трет*-бутил-2,2'-бипиридина (0,028 г, 0,10 ммоль), *трет*-бутил(2'-хлор-3,6-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамата (0,24 г, 0,69 ммоль), карбоната цезия (0,40 г, 1,2 ммоль) и 4,4-дифторциклогексанкарбоновой кислоты (0,17 г, 1,0 ммоль) добавляли *N,N*-диметилформаид (14 мл). Смесь продували азотом в течение 10 сек и герметично закрывали. Реакционную смесь затем перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2 × 50 мл) и солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали *в вакууме*. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (0,44 г, колич. выход, неочищенный): МС (ИЭР+)  $m/z$  426,4 (M+1).

Стадия 3. Получение 2'-(4,4-дифторциклогексил)-3,6-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-амина



В смесь, содержащую *трет*-бутил(2'-(4,4-дифторциклогексил)-3,6-дифтор-[2,4'-бипиридин]-3'-ил)карбамат (0,44 г, 1,0 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл), добавляли 4 М хлороводород в 1,4-диоксане (2,6 мл). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали до 45°C в течение 2 ч. Реакционную смесь нейтрализовали добавлением по каплям *N,N*-диизопропилэтиламина до тех пор, пока pH не стал нейтральным. Органический слой отделяли и промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-70% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,17 г, выход 50%): МС (ИЭР+)  $m/z$  326,3 (M+1).

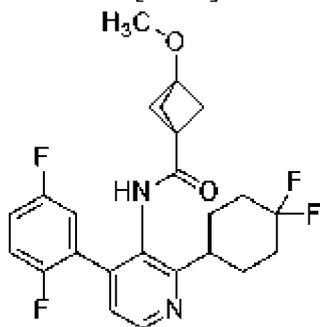
Стадия 4. Получение 2-(*трет*-бутил)-*N*-(2'-(4,4-дифторциклогексил)-2,5-дифтор-[3,4'-бипиридин]-3'-ил)пиримидин-5-карбоксамид



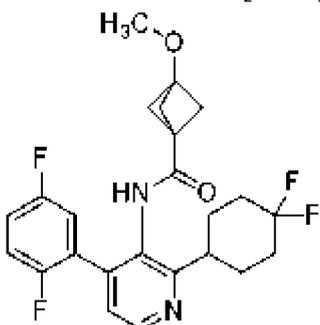
В смесь, содержащую 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(3,6-дифтор-2-пиридил)пиридин-3-амин (0,10 г, 0,31 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,24 г, 0,92 ммоль), 2-*tert*-бутилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,083 г, 0,46 ммоль) и безводный тетрагидрофуран (3,6 мл), добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,32 мл, 1,8 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и перемешивали при 68°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали 1 М гидроксидом натрия (20 мл), насыщенным хлоридом аммония (2 × 30 мл) и водой (30 мл), затем его сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-95% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,14 г, выход 76%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; MeOD) δ 9,02 (с, 2H), 8,70 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 8,20 (д, *J*=1,1 Гц, 1H), 7,44 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,16 (дд, *J*=4,5, 2,8 Гц, 1H), 3,24-3,18 (м, 1H), 2,20-2,14 (м, 2H), 2,11-2,04 (м, 2H), 1,97-1,93 (м, 2H), 1,90-1,80 (м, 2H), 1,43 (с, 9H); МС (ИЭР+) *m/z* 488,3 (M+1)

#### Пример 433

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксибicyclo[1.1.1]пентан-1-карбоксамид

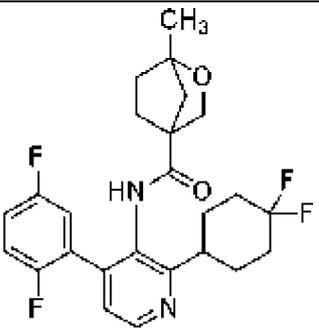


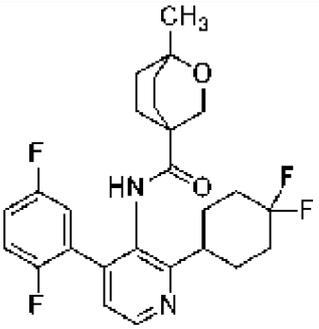
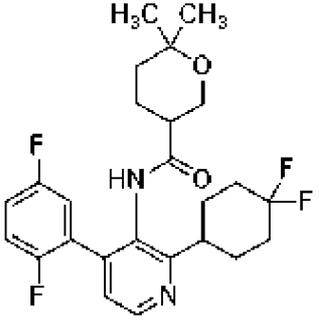
Стадия 1. Получение *N*-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксибicyclo[1.1.1]пентан-1-карбоксамид



К смеси 2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амин (0,080 г, 0,25 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,19 г, 0,74 ммоль), 3-метоксибицикло[1.1.1]пентан-1-карбоновой кислоты (0,053 г, 0,37 ммоль) и безводного тетрагидрофурана (2,5 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,26 мл, 1,5 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и перемешивали при 68°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали 1 М гидроксидом натрия (20 мл), насыщенным хлоридом аммония (2 × 30 мл) и водой (30 мл), а затем его сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-70% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,072 г, выход 64%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,42 (с, 1H), 8,55 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,41-7,29 (м, 3H), 7,15 (ддд, *J*=8,9, 5,7, 3,1 Гц, 1H), 3,18 (с, 3H), 3,06-3,01 (м, 1H), 2,18-2,12 (м, 2H), 1,96 (с, 6H), 1,93-1,79 (м, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 449,2 (M+1)

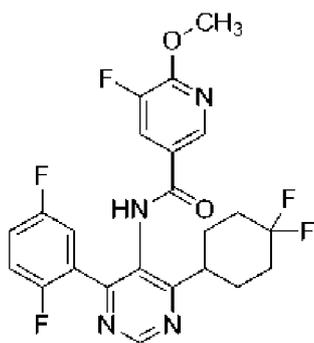
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР
434	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-метил-2-оксабицикло[2.2.1]гептан-4-карбоксамид</p>	0,087 г 61%	463,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,35 (с, 1H), 8,56 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,41-7,30 (м, 3H), 7,14 (ддд, <i>J</i> =8,8, 5,7, 3,1 Гц, 1H), 3,58 (м, 2H), 3,07-3,02 (м, 1H), 2,13 (м, 2H), 1,94-1,54 (м, 12H), 1,29 (с, 3H)

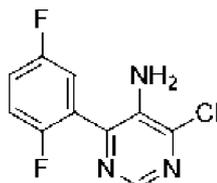
435	 <p style="text-align: center;">N-(2-(4,4- дифторциклогексил)-4-(2,5- дифторфенил)пиридин-3- ил)-1-метил-2- оксабицикло[2.2.2]октан-4- карбоксамид</p>	0,091 г 61%	477,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,21 (с, 1H), 8,54 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,35 (ддт, <i>J</i> =20,6, 12,7, 4,3 Гц, 3H), 7,10 (ддд, <i>J</i> =8,8, 5,7, 3,1 Гц, 1H), 3,63 (с, 2H), 3,02-2,98 (м, 1H), 2,14-2,10 (м, 2H), 1,96-1,55 (м, 14H), 0,99 (с, 3H)
436	 <p style="text-align: center;">N-(2-(4,4- дифторциклогексил)-4-(2,5- дифторфенил)пиридин-3- ил)-6,6-диметилтетрагидро- 2H-пиран-3-карбоксамид</p>	0,069 г 60%	465,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,58 (с, 1H), 8,54 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,36 (ддт, <i>J</i> =18,2, 8,7, 4,2 Гц, 2H), 7,29 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,14-7,10 (м, 1H), 3,51-3,40 (м, 2H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,39 (тт, <i>J</i> =10,2, 5,0 Гц, 1H), 2,15-2,10 (м, 2H), 1,95-1,75 (м, 6H), 1,67-1,47 (м, 3H), 1,34-1,22 (м, 1H), 1,10 (д, <i>J</i> =6,7 Гц, 6H)

Пример 437

Синтез N-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамида

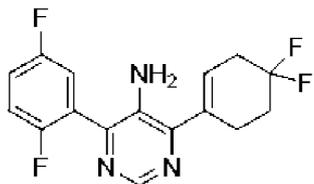


Стадия 1. Получение 4-хлор-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-амина



К 5-амино-4,6-дихлорпиримидину (3,0 г, 18 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (82 мл) и воду (9,2 мл) и смесь обрызгивали азотом в течение 10 мин. К смеси добавляли 2,5-дифторфенилбороновую кислоту (2,9 г, 18 ммоль), карбонат калия (7,59 г, 54 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (1,55 г, 1,83 ммоль), и раствор обрызгивали азотом в течение 2 мин. Колбу герметично закрывали в атмосфере азота и нагревали до 68°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (200 мл). Органический слой промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 100 мл), водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-80% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (2,7 г, выход 61%): МС (ИЭР+)  $m/z$  242,2 (M+1), 244,2 (M+1).

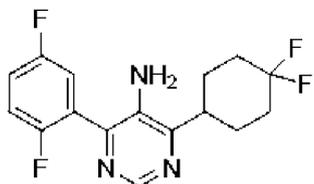
Стадия 2. Получение 4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-амина



К 4-хлор-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-амину (2,0 г, 8,3 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (50 мл) и воду (5,5 мл), и смесь обрызгивали азотом в течение 10 мин. К смеси добавляли 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3,0 г, 12 ммоль), карбонат калия (3,4 г, 25 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (0,68 г, 0,83 ммоль), и раствор обрызгивали азотом в течение 2 мин. Колбу герметично закрывали в атмосфере азота и нагревали до 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 50 мл) и водой (100 мл), а затем сушили

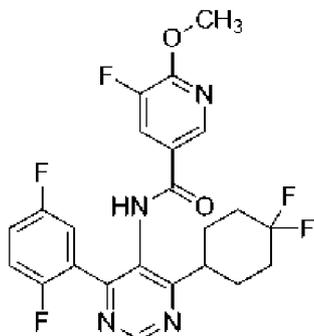
над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-95% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (2,3 г, выход 86%): МС (ИЭР+)  $m/z$  324,2 (M+1)

Стадия 3. Получение 4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-амина



Смесь 4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-амина (1,8 г, 5,50 ммоль) в метаноле (55 мл) и этилацетате (55 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. В реакционную смесь добавляли 10% палладий на углеродном носителе (0,88 г) и помещали в атмосферу водорода при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 30 минут. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили этилацетатом (50 мл), фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Полученный остаток использовали как есть на следующей стадии (1,34 г, выход 75%): МС (ИЭР+)  $m/z$  326,2 (M+1).

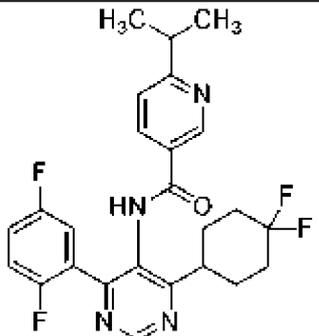
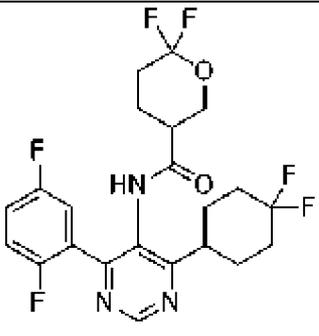
Стадия 4. Получение *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамида

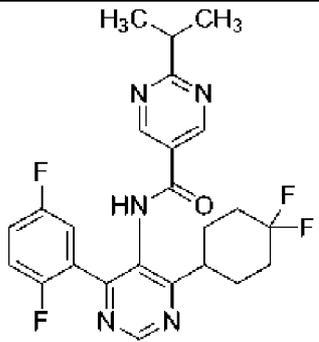
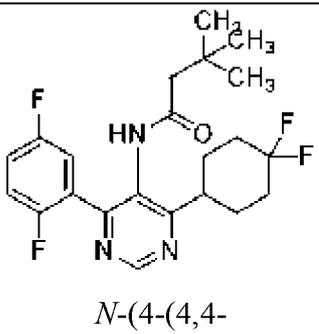
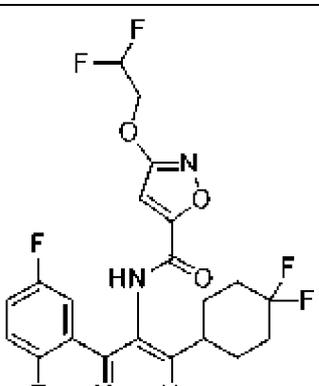


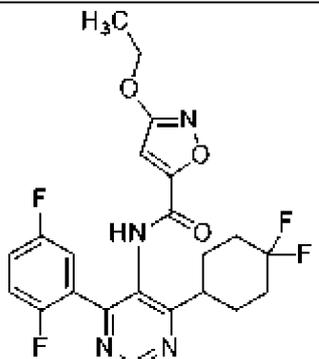
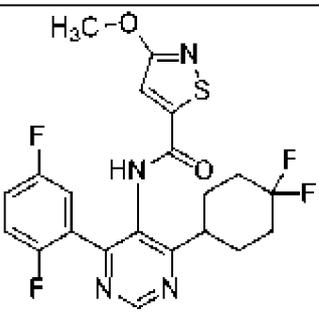
К смеси 4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-амина (0,092 г, 0,28 ммоль), 5-фтор-6-метоксиникотиновой кислоты (0,097 г, 0,56 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,22 г, 0,85 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,49 мл, 2,8 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (2,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили метанолом (5 мл) и 1 М гидроксидом натрия (2 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем ее разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью препаративной ВЭЖХ, элюируя градиентом 15-95% ацетонитрила в воде с 0,5% муравьиной кислотой, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,090 г, выход 67%): <sup>1</sup>H-

ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,39 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,43 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 7,97 (дд,  $J=11,0$ , 2,0 Гц, 1H), 7,39-7,31 (м, 3H), 4,03 (с, 3H), 3,26-3,19 (м, 1H), 2,15-2,07 (м, 2H), 2,01-1,82 (м, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  479,2 (M+1)

Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

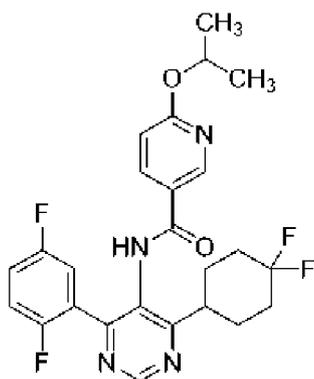
№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) $m/z$	<sup>1</sup> H ЯМР
438	 <p><i>N</i>-(4-(4,4- дифторциклогексил)-6- (2,5- дифторфенил)пиримидин- 5-ил)-6- изопропилникотинамид</p>	0,11 г 61%	473,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,42 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,84 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 8,01 (дд, $J=8,1, 2,3$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,38-7,31 (м, 3H), 3,27- 3,20 (м, 1H), 3,09 (7, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,12- 2,11 (м, 2H), 2,03-1,88 (м, 6H), 1,24 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
439	 <p><i>N</i>-(4-(4,4- дифторциклогексил)-6- (2,5- дифторфенил)пиримидин- 5-ил)-6,6- дифлортетрагидро-2H- пиран-3-карбоксамид</p>	0,27 г 92%	474,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ): $\delta$ 9,84 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 7,44- 7,35 (м, 2H), 7,27 (ддд, $J=8,4, 5,7, 2,7$ Гц, 1H), 4,16 (дд, $J=10,6, 2,4$ Гц, 1H), 3,92 (дт, $J=12,4, 6,3$ Гц, 1H), 3,74 (тт, $J=15,0, 12,5$ Гц, 1H), 3,12-3,05 (м, 1H), 2,15-2,03 (м, 4H), 1,97-1,83 (м, 8H)

440	 <p style="text-align: center;">N-(4-(4,4- дифторциклогексил)-6- (2,5- дифторфенил)пиримидин- 5-ил)-2- изопропилпиримидин-5- карбоксамид</p>	0,087 г 48%	474,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,60 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 9,01 (с, 2H), 7,42-7,33 (м, 3H), 3,30-3,16 (м, 2H), 2,11-1,88 (м, 8H), 1,29 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H)
441	 <p style="text-align: center;">N-(4-(4,4- дифторциклогексил)-6- (2,5- дифторфенил)пиримидин- 5-ил)-3,3- диметилбутанамид</p>	0,087 г 55%	424,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 9,72 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 7,37 (т, <i>J</i> =6,2 Гц, 2H), 7,28-7,24 (м, 1H), 3,14-3,11 (м, 1H), 2,18 (м, 2H), 2,08 (с, 2H), 1,85 (м, 6H), 0,84 (с, 9H)
442	 <p style="text-align: center;">N-(4-(4,4- дифторциклогексил)-6- (2,5- дифторфенил)пиримидин- 5-ил)-2-(2-(дифторметил)окси) пиримидин-5-карбоксамид</p>	0,079 г 64%	501,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,92 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 7,39-7,32 (м, 3H), 7,05 (с, 1H), 6,42 (тт, <i>J</i> =53,9, 3,1 Гц, 1H), 4,59 (тд, <i>J</i> =15,0, 3,1 Гц, 2H), 3,23-3,17 (м, 1H), 2,12-2,08 (м, 2H), 2,03-1,86 (м, 6H)

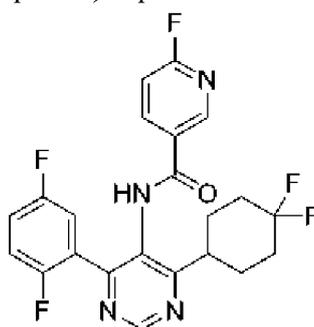
	(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-5-карбоксамид			
443	 <p><i>N</i>-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-3-этоксиизоксазол-5-карбоксамид</p>	0,061 г 49%	465,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,86 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 7,39-7,31 (м, 3H), 6,89 (с, 1H), 4,28 (q, <i>J</i> =7,0 Гц, 2H), 3,23-3,16 (м, 1H), 2,12-2,08 (м, 2H), 2,03-1,81 (м, 6H), 1,35 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 3H)
444	 <p><i>N</i>-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-3-метоксиизотиазол-5-карбоксамид</p>	0,048 г 66%	467,2 (M+1)	<sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ 10,67 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 7,39-7,32 (м, 4H), 3,96 (с, 3H), 3,22 (тт, <i>J</i> =9,4, 4,7 Гц, 1H), 2,16-2,08 (м, 2H), 2,03-1,81 (м, 6H)

Пример 445

Синтез *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-6-изопропоксиникотинамида

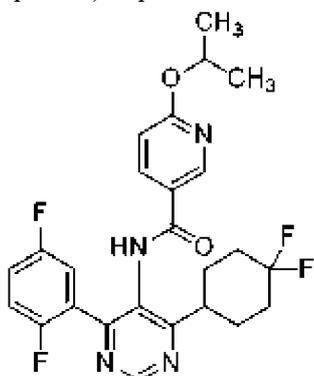


Стадия 1. Получение *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-6-фторникотинамида



К смеси 4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-амина (0,15 г, 0,46 ммоль), 6-фторникотиновой кислоты (0,098 г, 0,69 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,35 г, 1,4 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,48 мл, 2,8 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (4,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 68°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили метанолом (5 мл) и 1 М гидроксидом натрия (2 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем ее разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали водой (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток использовали как есть на следующей стадии (0,21 г, выход 100%, неочищенный).

Стадия 2. Получение *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-6-изопропоксиникотинамида

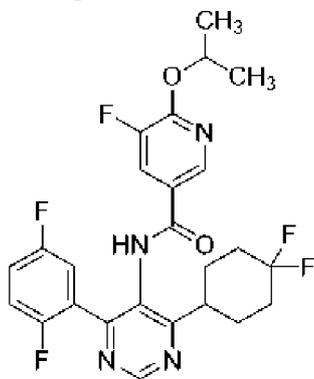


К *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-6-фторникотинамиду (0,21 г, 0,46 ммоль) добавляли безводный изопропанол (3,8 мл), *N, N*-

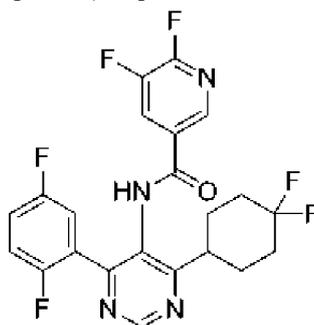
диметилформаид (3,8 мл) и 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,18 г, 4,6 ммоль). Раствор перемешивали при 45°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,14 г, выход 61%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,27 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,59 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 7,99 (дд, *J*=8,6, 1,9 Гц, 1H), 7,34 (т, *J*=5,0 Гц, 3H), 6,83 (д, *J*=8,7 Гц, 1H), 5,31 (дт, *J*=12,2, 6,1 Гц, 1H), 3,23-3,20 (м, 1H), 2,11 (м, 2H), 1,99-1,88 (м, 6H), 1,31 (д, *J*=6,1 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 489,2 (M+1).

#### Пример 446

Синтез *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-5-фтор-6-изопропоксиникотинамида



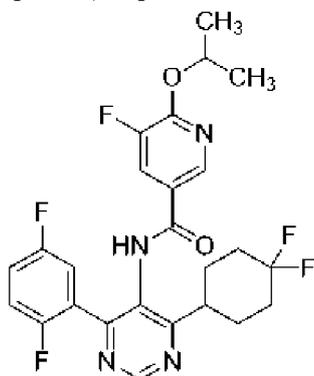
Стадия 1. Получение *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-5,6-дифторникотинамида



К смеси 4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-амина (0,15 г, 0,46 ммоль), 2,3-дифторпиридин-5-карбоновой кислоты (0,11 г, 0,69 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,35 г, 1,4 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,48 мл, 2,8 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (4,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 68°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили метанолом (5 мл) и 1 М гидроксидом натрия (2 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем ее разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали насыщенной водой (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*.

Полученный остаток использовали как есть на следующей стадии (0,22 г, выход 100%, неочищенный)

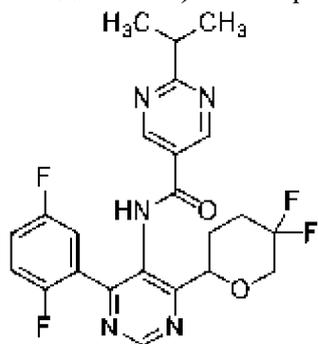
Стадия 2. Получение *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-5-фтор-6-изопропоксиникотинамида



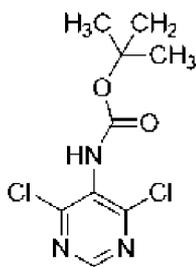
К раствору *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-6-фторникотинамида (0,21 г, 0,46 ммоль) добавляли безводный изопропанол (4,6 мл), *N,N*-диметилформаид (4,6 мл) и 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,18 г, 4,6 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде почти белого твердого вещества (0,050 г, выход 21%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,36 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,41 (д, *J*=1,9 Гц, 1H), 7,94 (дд, *J*=11,0, 1,9 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 3H), 5,39 (гепт., *J*=6,2 Гц, 1H), 3,26-3,19 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 2,03-1,88 (м, 6H), 1,35 (д, *J*=6,2 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 507,2 (M+1).

Пример 447 и 448

Синтез *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид **P1/P2**

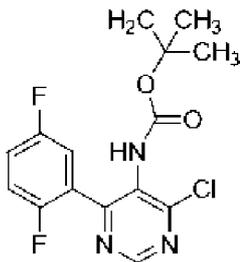


Стадия 1. Получение *tert*-бутил(4,6-дихлорпиримидин-5-ил)карбамата



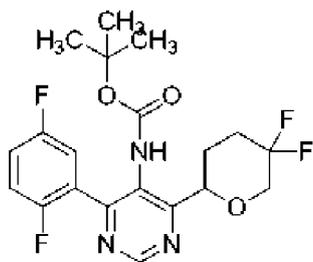
К раствору 4,6-дихлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (3,5 г, 18 ммоль) в *трет*-бутаноле (91 мл) и *N, N*-диметилформамиде (60 мл) добавляли дифенилфосфоновый азид (5,8 мл, 45 ммоль) и триэтиламин (6,3 мл, 45 ммоль). Раствор нагревали при 85 °С в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (400 мл). Реакционную смесь промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия (3 × 250 мл), водой (250 мл) и соевым раствором (250 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-95% ацетонитрила в воде, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (1,5 г, выход 32%): МС (ИЭР+)  $m/z$  262,0 (M+1), 264,0 (M+1).

Стадия 2. Получение *трет*-бутил(4-хлор-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)карбамата



К *трет*-бутил-*N*-(4,6-дихлорпиримидин-5-ил)карбамату (0,70 г, 2,7 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (12 мл) и воду (1,3 мл), и смесь обрызгивали азотом в течение 10 мин. К смеси добавляли 2,5-дифторфенилбороновую кислоту (0,44 г, 2,8 ммоль), карбонат калия (1,1 г, 8,0 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (0,22 г, 0,27 ммоль), и раствор обрызгивали азотом в течение 2 мин. Колбу герметично закрывали в атмосфере азота и нагревали до 68 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 50 мл) и водой (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-95% ацетонитрила в воде, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (0,35 г, выход 39%): МС (ИЭР+)  $m/z$  342,2 (M+1), 344,2 (M+1).

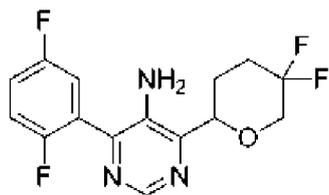
Стадия 3. Получение *трет*-бутил(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)карбамата



В сосуд, содержащий *tert*-бутил(4-хлор-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)карбамат

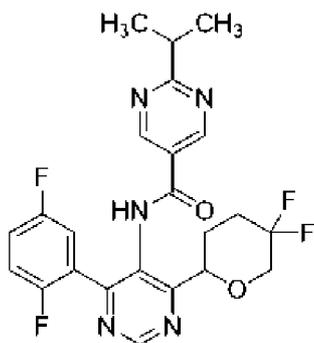
(0,20 г, 0,59 ммоль), добавляли 5,5-дифтороксан-2-карбоновую кислоту (0,15 г, 0,88 ммоль), (4,4''-ди-*tert*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфат (0,0065 г, 0,0059 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никель (0,013 г, 0,059 ммоль), 4-*tert*-бутил-2-(4-*tert*-бутил-2-пиридил)пиридин (0,035 г, 0,088 ммоль), карбонат цезия (0,38 г, 1,2 ммоль) и *N,N*-диметилформамид (15 мл). Сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (250 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл), водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-70% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого твердого вещества (0,20 г, выход 81%): МС (ИЭР+) *m/z* 428,4 (M+1).

Стадия 4. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-амина



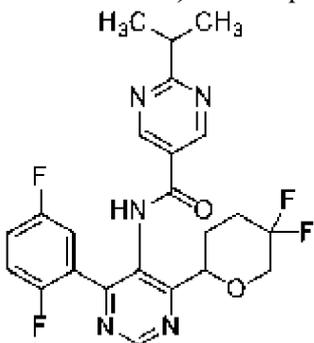
К смеси *tert*-бутил(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)карбамата (0,20 г, 0,47 ммоль) в 1,4-диоксане (0,95 мл) добавляли 4 М хлороводород в 1,4-диоксане (1,2 мл, 4,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным раствором гидроксида аммония (2 × 20 мл) и солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-50% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (0,12 г, выход 79%): МС (ИЭР+) *m/z* 328,2 (M+1).

Стадия 5. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-амина (0,12 г, 0,37 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,092 г, 0,55 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,28 г, 1,1 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,39 мл, 2,2 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (3,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 68°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили метанолом (5 мл) и 1 М гидроксидом натрия (2 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут, а затем разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-80% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,11 г, выход 61%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,63 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 9,01 (с, 2H), 7,40 (к, *J*=7,4 Гц, 3H), 4,99 (д, *J*=8,5 Гц, 1H), 3,98-3,93 (м, 1H), 3,83 (дт, *J*=19,6, 12,1 Гц, 1H), 3,21 (7, *J*=6,9 Гц, 1H), 2,30-2,14 (м, 3H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,29 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 476,2 (M+1).

Стадия 6. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида **P1/P2**

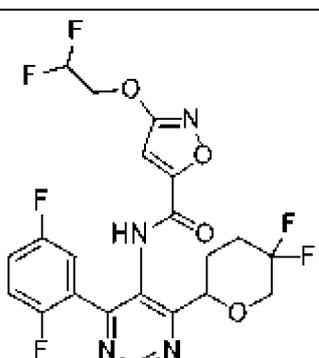
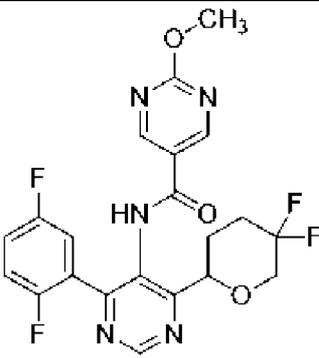


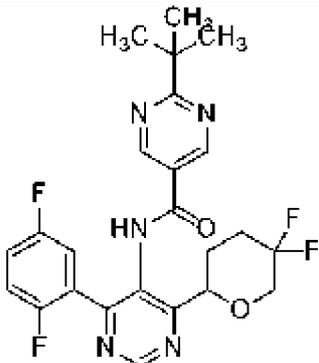
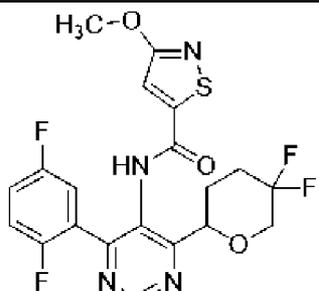
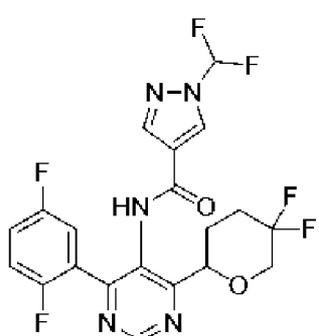
*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,10 г, 0,21 ммоль) очищали с помощью хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 25% этанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии, с получением пика 1 (время удерживания=0,971 мин) в виде бесцветного твердого вещества (0,025 г, выход 24%, э. и. 99%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,61 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 9,00 (с, 2H), 7,43-7,33 (м, 3H), 5,01-4,96 (м, 1H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,82 (тд, *J*=12,0, 19,6 Гц, 1H), 3,21 (тд, *J*=6,8, 13,6 Гц, 1H), 2,32-2,12 (м, 3H), 2,07-1,99

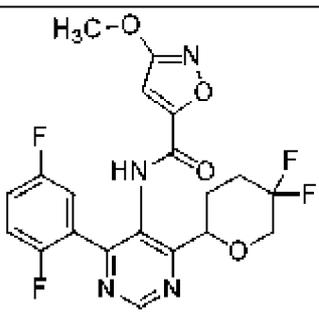
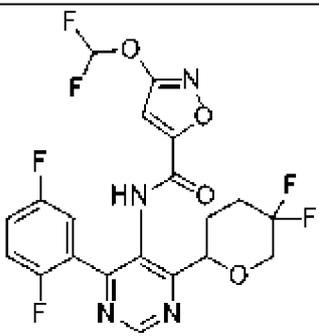
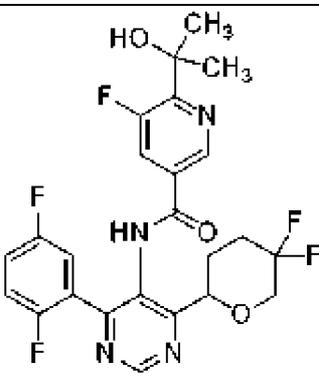
(м, 1H), 1,29 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  476,2 (M+1).

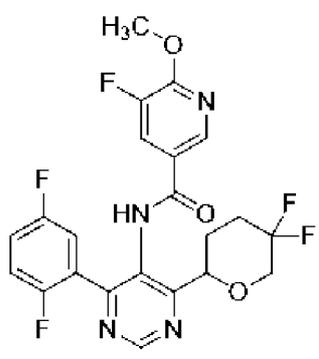
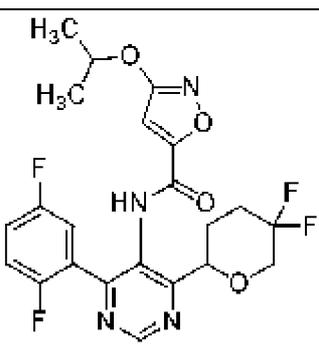
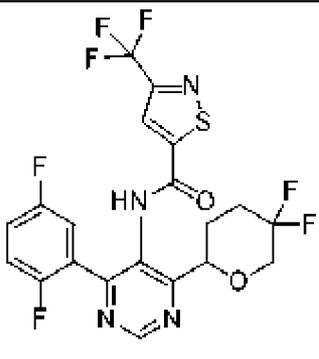
Пик 2 (время удерживания=1,036 мин) получали бесцветное твердое вещество (0,030 г, выход 29%, э. и. 95%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,61 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 9,00 (с, 2H), 7,43-7,33 (м, 3H), 4,98 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,82 (тд,  $J=12,0, 19,6$  Гц, 1H), 3,21 (тд,  $J=6,8 13,6$  Гц, 1H), 2,31-2,15 (м, 3H), 2,08-1,97 (м, 1H), 1,29 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  476,2 (M+1).

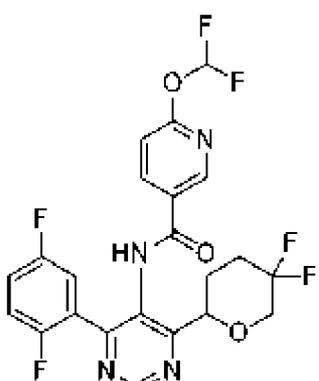
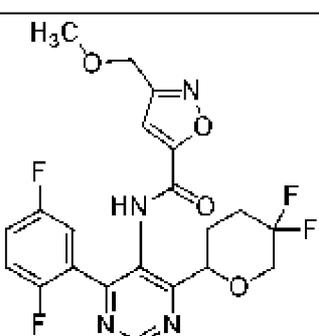
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

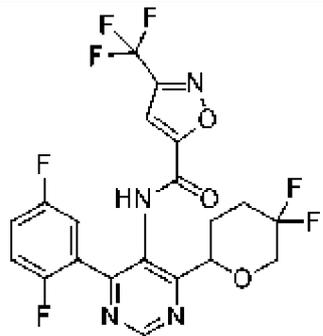
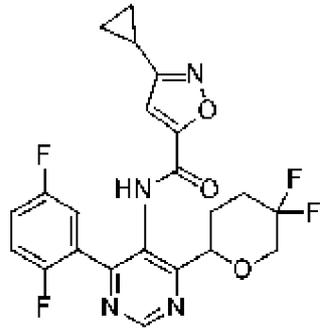
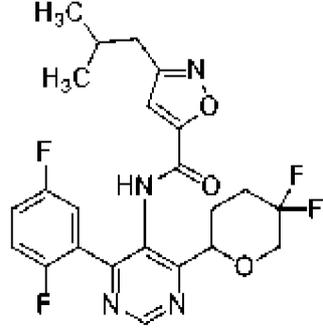
№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) $m/z$	$^1\text{H}$ ЯМР
449	 <p>3-(2,2-дифторэтокси)-N-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,035 г 27%	503,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,87 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 7,38 (q, $J=5,9$ Гц, 3H), 7,05 (с, 1H), 6,42 (тт, $J=53,8, 3,1$ Гц, 1H), 4,97-4,95 (м, 1H), 4,58 (тд, $J=15,0, 3,1$ Гц, 2H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,79 (дт, $J=21,8, 10,9$ Гц, 1H), 2,34-2,12 (м, 3H), 2,08-1,99 (м, 1H)
450	 <p>N-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метокси-пиримидин-5-карбоксамид</p>	0,065 г 23%	464,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,51 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 7,37 (м, 3H), 4,99-4,96 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,97-3,92 (м, 1H), 3,87-3,76 (м, 1H), 2,30-2,01 (м, 4H)

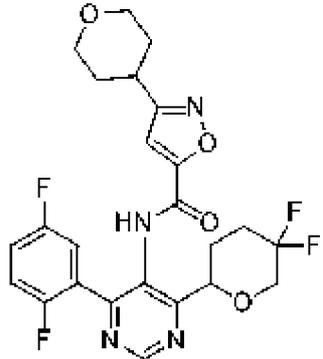
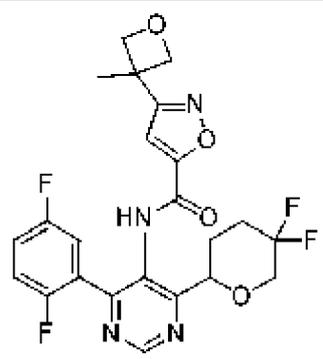
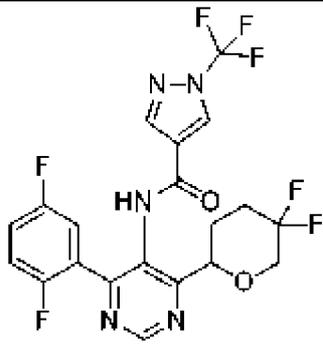
451	 <p>2-(<i>tert</i>-бутил)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p>	0,076 г 30%	490,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,63 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 9,02 (с, 2H), 7,44-7,35 (м, 3H), 5,01-4,98 (м, 1H), 3,99-3,93 (м, 1H), 3,89-3,78 (м, 1H), 2,30-2,16 (м, 3H), 2,05-2,01 (м, 1H), 1,38 (с, 9H)
452	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-метоксиизотиазол-5-карбоксамид</p>	0,062 г 48%	469,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,68 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 4H), 4,98-4,95 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,94-3,92 (м, 1H), 3,86-3,75 (м, 1H), 2,33-2,13 (м, 3H), 2,06-1,99 (м, 1H)
453	 <p>1-(дифторметил)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-</p>	0,037 г 31%	472,2 (M+1)	(400 МГц, MeOD) $\delta$ 9,23 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,58 (т, <i>J</i> =59,4 Гц, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,26-7,19 (м, 2H), 4,93 (м, 1H), 4,07-4,00 (м, 1H), 3,76 (ддд, <i>J</i> =23,0, 12,2, 7,5 Гц, 1H), 2,38-2,30 (м, 1H), 2,27-2,10 (м, 3H)

	ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид			
454	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид</p>	0,13 г 62%	453,2 ( <i>M</i> +1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,82 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,42-7,34 (м, 3H), 6,92 (с, 1H), 4,96 (дд, <i>J</i> =7,1, 3,0 Гц, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,93-3,90 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 2,27-2,11 (м, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H)
455	 <p>3-(дифторметокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,080 г 33%	489,2 ( <i>M</i> +1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 11,02 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 7,72-7,25 (м, 5H), 4,97 (д, <i>J</i> =8,8 Гц, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,79 (дт, <i>J</i> =21,7, 10,9 Гц, 1H), 2,35-2,14 (м, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H)
456	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-</p>	0,11 г 53%	509,2 ( <i>M</i> +1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,58 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,94 (дд, <i>J</i> =11,9, 1,6 Гц, 1H), 7,38 (дт, <i>J</i> =6,3, 3,0 Гц, 3H), 5,37 (с, 1H), 4,99-4,96 (м, 1H), 3,98-3,92 (м, 1H), 3,87-3,76 (м,

	пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)никотинамид			1H), 2,31-2,13 (м, 3H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,52 (с, 6H)
457	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамид</p>	0,019 г 11%	481,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,43 (д, $J=0,3$ Гц, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,43 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,98 (дд, $J=11,0, 1,5$ Гц, 1H), 7,39-7,35 (м, 3H), 4,97-4,95 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,98-3,92 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 2,33-2,11 (м, 3H), 2,07-1,99 (м, 1H)
458	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-изопропоксиизоксазол-5-карбоксамид</p>	0,087 г 55%	481,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,79 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 3H), 6,88 (с, 1H), 4,97-4,95 (м, 1H), 4,83 (7, $J=6,1$ Гц, 1H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 2,34-2,11 (м, 3H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,34 (д, $J=6,1$ Гц, 6H)
459		0,11 г 59%	507,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,95 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,42-7,36 (м, 3H), 5,01-4,98 (м, 1H), 3,97-3,91 (м, 1H),

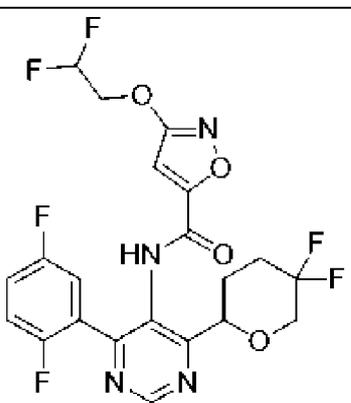
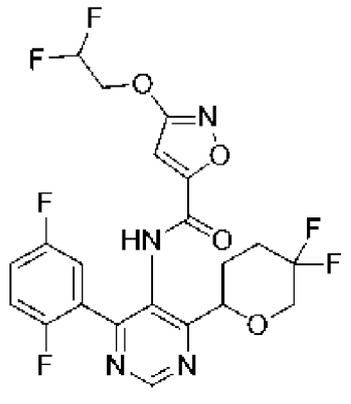
	<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(трифторметил)изотиазол-5-карбоксамид			3,87-3,76 (м, 1H), 2,34-2,14 (м, 3H), 2,09-1,99 (м, 1H)
460	 <p>6-(дифторметокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)никотинамид</p>	0,12 г 68%	499,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,49 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,65 (д, <i>J</i> =2,3 Гц, 1H), 8,22 (дд, <i>J</i> =8,6, 2,4 Гц, 1H), 7,79 (т, <i>J</i> =72,3 Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 3H), 7,23 (д, <i>J</i> =8,6 Гц, 1H), 4,99-4,96 (м, 1H), 3,98-3,92 (м, 1H), 3,85-3,75 (м, 1H), 2,35-2,11 (м, 3H), 2,05-1,99 (м, 1H)
461	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(метоксиметил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,030 г 23%	467,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,87 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,39-7,36 (м, 3H), 7,15 (с, 1H), 4,97 (дд, <i>J</i> =6,8, 3,2 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,96-3,89 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 2,34-2,11 (м, 3H), 2,09-2,00 (м, 1H)

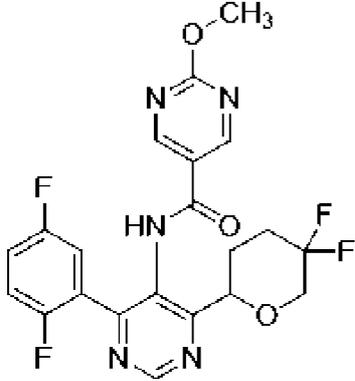
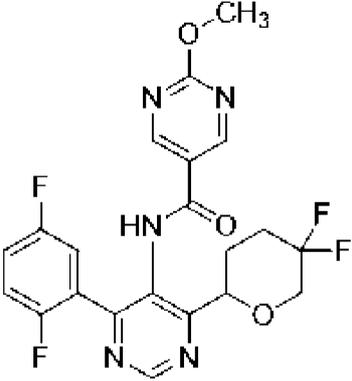
462	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(трифторметил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,062 г 38%	491,2 ( <i>M</i> +1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 11,19 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,41-7,38 (м, 3H), 5,01-4,98 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 2,34-2,13 (м, 3H), 2,08-1,99 (м, 1H)
463	 <p>3-циклопропил-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,049 г 37%	463,2 ( <i>M</i> +1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,80 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 7,37 (дд, <i>J</i> =7,8, 5,6, 2,3 Гц, 3H), 6,92 (д, <i>J</i> =7,9 Гц, 1H), 4,96-4,94 (м, 1H), 3,96-3,89 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 2,34-2,13 (м, 3H), 2,11-2,01 (м, 2H), 1,10-1,01 (м, 2H), 0,88-0,76 (м, 2H)
464	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-изобутилизоксазол-5-</p>	0,085 г 53%	479,2 ( <i>M</i> +1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 9,95 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 6,52 (дд, <i>J</i> =7,5, 5,4 Гц, 3H), 6,20 (с, 1H), 4,13-4,11 (м, 1H), 3,10-3,04 (м, 1H), 2,99-2,88 (м, 1H), 1,71 (д, <i>J</i> =7,1 Гц, 2H), 1,46-1,26 (м, 3H), 1,24-1,16 (м,

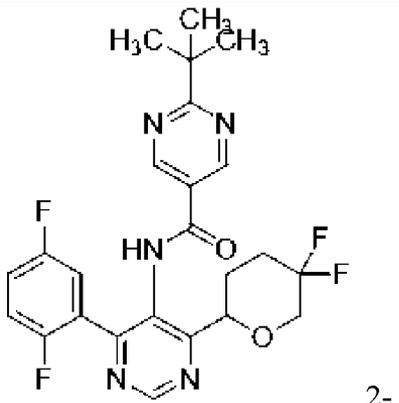
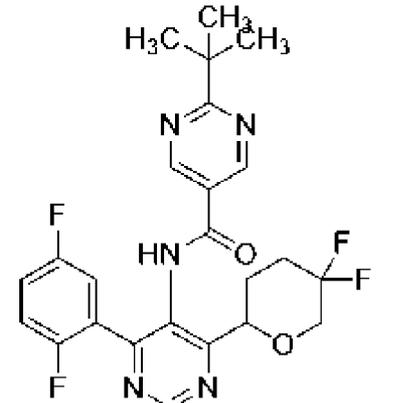
	карбоксамид			1H), 1,10 (дк, $J=13,5$ , 6,8 Гц, 1H), 0,06 (д, $J=6,6$ Гц, 6H)
465	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,058 г 34%	507,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,84 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,38 (т, $J=6,7$ Гц, 3H), 7,17 (с, 1H), 4,99-4,96 (м, 1H), 3,96-3,89 (м, 3H), 3,85-3,74 (м, 1H), 3,44 (тд, $J=11,6$ , 2,0 Гц, 2H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,34-2,11 (м, 3H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,86-1,82 (м, 2H), 1,72-1,62 (м, 2H)
466	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(3-метилоксетан-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,032 г 20%	493,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,90 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 7,39 (т, $J=6,6$ Гц, 3H), 7,33 (с, 1H), 4,99-4,97 (м, 1H), 4,79 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,55 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,96-3,90 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 2,35-2,12 (м, 3H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,67 (с, 3H)
467		0,11 г 62%	490,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,26 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,36 (т, $J=6,6$ Гц, 3H), 4,94 (дд, $J=9,8$ , 2,3 Гц,

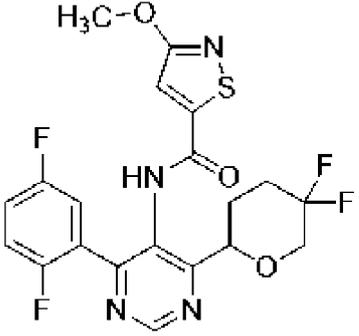
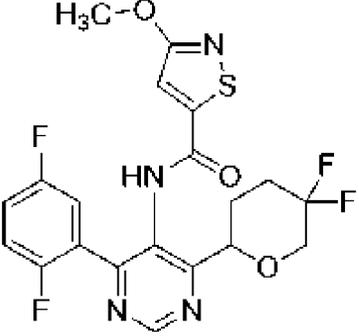
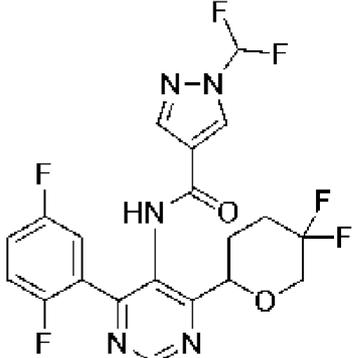
	<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-1-(трифторметил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид			1H), 4,00-3,93 (м, 1H), 3,86-3,75 (м, 1H), 2,32-2,14 (м, 3H), 2,06-1,98 (м, 1H)
--	--	--	--	---

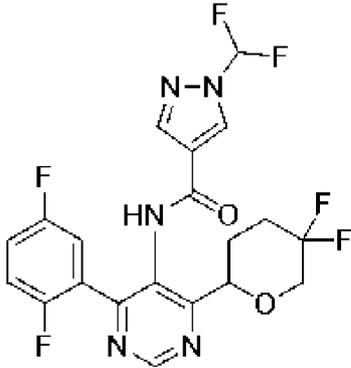
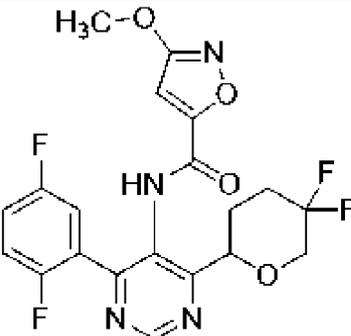
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующего условия хирального разделения получали следующие соединения:

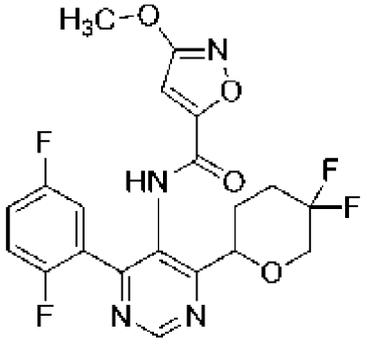
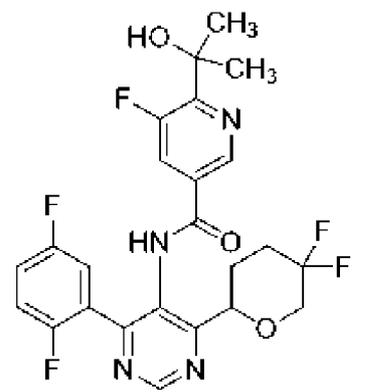
№ примера	Структура P1 или P2	Условие СФХ	Время удерживания (R <sub>t</sub> ), э. и.; <sup>1</sup> H ЯМР, МС (ИЭР+), R <sub>t</sub>
468	 <p>3-(2,2-дифторэтокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид P1</p>	<p>колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 15% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>0,685 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,85 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,49-7,26 (м, 3H), 7,04 (с, 1H), 6,42 (тт, <i>J</i>=3,2, 54,0 Гц, 1H), 5,04-4,85 (м, 1H), 4,58 (дт, <i>J</i>=2,8, 15,2 Гц, 2H), 4,02-3,88 (м, 1H), 3,85-3,71 (м, 1H), 2,31-2,11 (м, 3H), 2,08-1,94 (м, 1H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 503,1 (M+1)</p>
469	 <p>3-(2,2-дифторэтокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-</p>	<p>колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 15% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>0,857 мин, 98%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,84 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,42-7,31 (м, 3H), 7,04 (с, 1H), 6,58-6,25 (м, 1H), 4,95 (д, <i>J</i>=8,8 Гц, 1H), 4,58 (дт, <i>J</i>=2,8, 14,8 Гц, 2H), 3,99-3,88 (м, 1H), 3,85-3,72 (м, 1H), 2,31 -2,10 (м, 3H),</p>

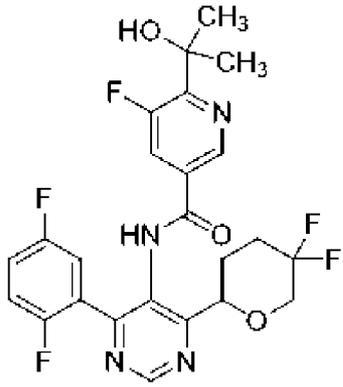
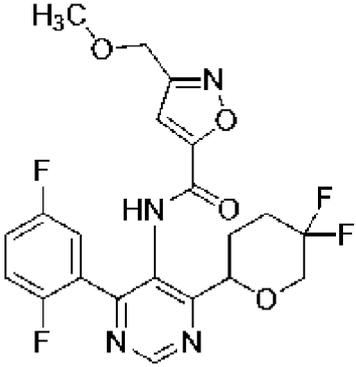
	2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид P2		2,09-1,97 (м, 1H); МС (ИЭР+) $m/z$ 503,1 (M+1),
470	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метокси-пиримидин-5-карбоксамид P1</p>	<p>колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 15% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,445 мин, 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 9,15 (с, 1H), 8,88 (с, 3H), 7,43 (ддд, <math>J=3,2, 5,2, 8,4</math> Гц, 1H), 7,13-6,98 (м, 2H), 4,82 (дд, <math>J=3,2, 10,4</math> Гц, 1H), 4,20-4,12 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,80-3,67 (м, 1H), 2,42-2,31 (м, 1H), 2,27-1,99 (м, 3H); МС (ИЭР+) <math>m/z</math> 464,2 (M+1)</p>
471	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-метокси-пиримидин-5-карбоксамид P2</p>	<p>колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 15% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,590 мин, 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 9,15 (с, 1H), 8,88 (с, 3H), 7,43 (ддд, <math>J=3,2, 5,2, 8,4</math> Гц, 1H), 7,15-6,92 (м, 2H), 4,82 (дд, <math>J=2,8, 10,4</math> Гц, 1H), 4,20-4,11 (м, 1H), 4,10 (с, 3H), 3,74 (тд, <math>J=12,4, 17,2</math> Гц, 1H), 2,43-2,30 (м, 1H), 2,28-1,98 (м, 3H); МС (ИЭР+) <math>m/z</math> 464,2 (M+1)</p>

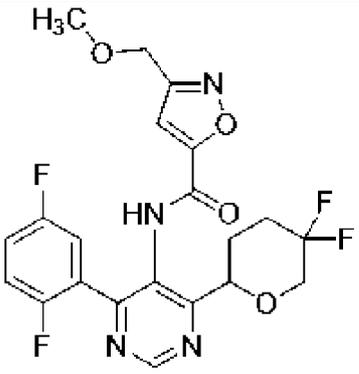
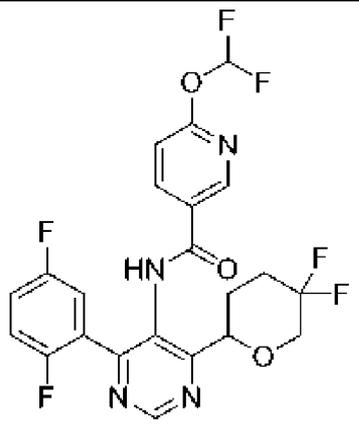
472	 <p>2-(<i>tert</i>-бутил)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 20% изопропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,008 мин, 98%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,62 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 9,01 (с, 2H), 7,38 (дд, <i>J</i>=5,2, 7,6 Гц, 3H), 4,98 (д, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,83 (тд, <i>J</i>=12,4, 19,2 Гц, 1H), 2,30-2,13 (м, 3H), 2,03 (д, <i>J</i>=10,0 Гц, 1H), 1,37 (с, 9H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 490,3 (M+1)</p>
473	 <p>2-(<i>tert</i>-бутил)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)пиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 20% изопропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,187 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,62 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 9,01 (с, 2H), 7,44-7,32 (м, 3H), 4,98 (д, <i>J</i>=9,2 Гц, 1H), 4,00-3,90 (м, 1H), 3,90-3,76 (м, 1H), 2,30-2,14 (м, 3H), 2,03 (д, <i>J</i>=10,4 Гц, 1H), 1,37 (с, 9H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 490,3 (M+1)</p>

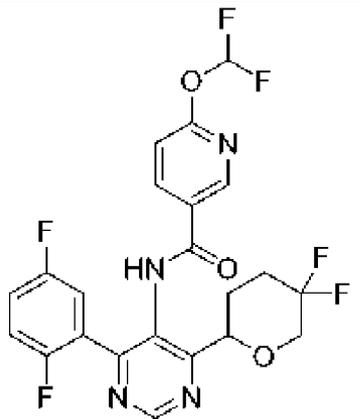
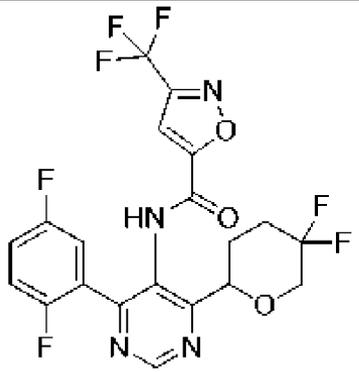
474	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-метоксиизотиазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 20% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>0,869 мин, 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,15 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 7,41 (ддд, <i>J</i>=3,2, 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,16-7,00 (м, 2H), 6,89 (с, 1H), 4,81 (дд, <i>J</i>=3,6, 10,4 Гц, 1H), 4,16 (дтд, <i>J</i>=2,8, 6,0, 12,4 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,83-3,66 (м, 1H), 2,48-2,35 (м, 1H), 2,31-2,01 (м, 3H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 469,2 (M+1)</p>
475	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-метоксиизотиазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 20% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>0,993 мин, 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,07 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 7,33 (ддд, <i>J</i>=3,2, 5,2, 8,4 Гц, 1H), 6,99 (дт, <i>J</i>=4,4, 9,2 Гц, 2H), 6,81 (с, 1H), 4,73 (дд, <i>J</i>=3,6, 10,0 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,76-3,57 (м, 1H), 2,32 (тд, <i>J</i>=3,6, 12,8 Гц, 1H), 2,22-1,90 (м, 3H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 469,2 (M+1)</p>
476		<p>колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% изопропилового спирта, содержащего 0,1% гидроксида</p>	<p>1,054 мин, 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,14 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,42 (ддд, <i>J</i>=3,2, 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,35-6,98 (м, 3H), 4,81 (дд, <i>J</i>=5,6, 8,0 Гц, 1H), 4,18 (дтд,</p>

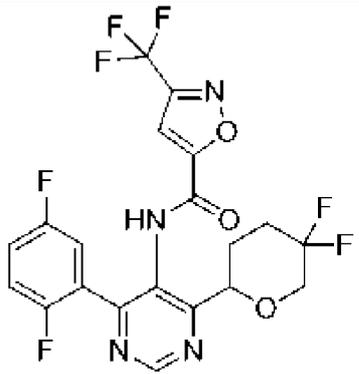
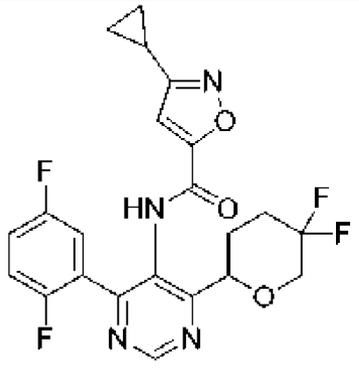
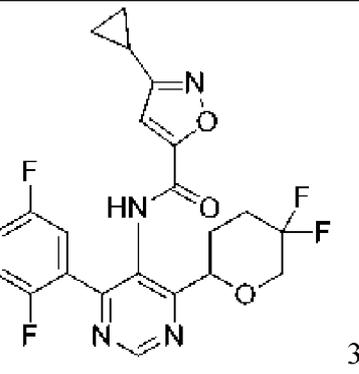
	1-(дифторметил)- <i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-1 <i>H</i> -пиразол-4-карбоксамид P1	аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии	$J=2,8, 6,0, 12,4$ Гц, 1H), 3,85-3,66 (м, 1H), 2,38 (кд, $J=3,6, 16,8$ Гц, 1H), 2,26-1,99 (м, 3H); МС (ИЭР+) $m/z$ 472,1 (M+1)
477	 <p>1-(дифторметил)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-1<i>H</i>-пиразол-4-карбоксамид P2</p>	колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии	1,243 мин, 99%; (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9,14 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,42 (ддд, $J=3,2, 5,2, 8,0$ Гц, 1H), 7,35-6,98 (м, 3H), 4,81 (дд, $J=5,6, 8,0$ Гц, 1H), 4,18 (дтд, $J=2,8, 6,0, 12,4$ Гц, 1H), 3,85-3,66 (м, 1H), 2,38 (кд, $J=3,6, 16,8$ Гц, 1H), 2,26-1,99 (м, 3H); МС (ИЭР+) $m/z$ 472,1 (M+1)
478	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид P1</p>	колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии	0,871 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,81 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 3H), 6,91 (с, 1H), 4,97-4,94 (м, 1H), 3,95 (с, 3H), 3,84-3,73 (м, 1H), 2,33-2,15 (м, 3H), 2,05-2,02 (м, 1H); МС (ИЭР+) $m/z$ 453,1 (M+1)

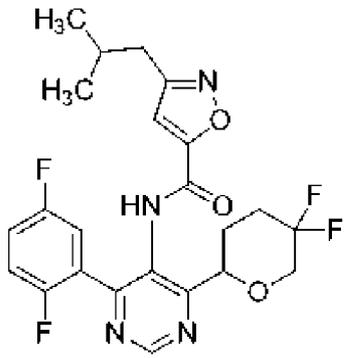
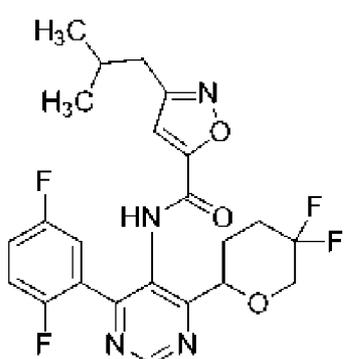
479	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,111 мин, 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,81 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 3H), 6,91 (с, 1H), 4,97-4,94 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 2,34-2,11 (м, 3H), 2,07-2,00 (м, 1H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 453,1 (M+1)</p>
480	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)никотинамид</p> <p>P1</p>	<p>колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 25% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,432 мин, 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,16 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,76 (д, <i>J</i>=10,4 Гц, 1H), 7,48-7,39 (м, 1H), 7,13-7,07 (м, 1H), 7,07-6,99 (м, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,83 (дд, <i>J</i>=2,8, 10,0 Гц, 1H), 4,23-4,10 (м, 1H), 3,83-3,67 (м, 1H), 2,43-2,31 (м, 1H), 2,28-2,20 (м, 1H), 2,19-2,01 (м, 2H), 1,61 (с, 6H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 509,0 (M+1)</p>

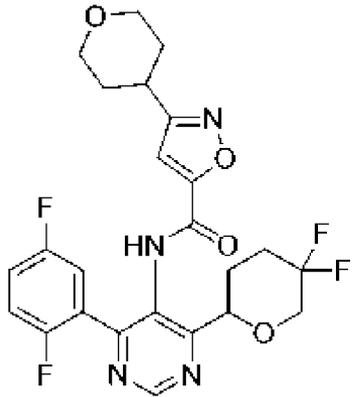
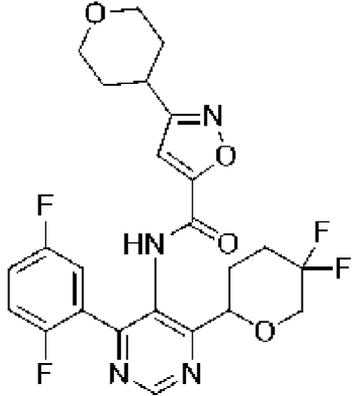
481	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)никотинамид</p> <p>P2</p>	<p>колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 25% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,637 мин, 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,16 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,76 (дд, J=1,2, 10,4 Гц, 1H), 7,50-7,37 (м, 1H), 7,12-7,07 (м, 1H), 7,07-7,01 (м, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,83 (дд, J=2,8, 10,4 Гц, 1H), 4,27-4,07 (м, 1H), 3,81-3,69 (м, 1H), 2,42-2,36 (м, 1H), 2,27-2,20 (м, 1H), 2,19-1,98 (м, 2H), 1,61 (с, 6H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 509,0 (M+1)</p>
482	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(метоксиметил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>колонка: CHIRALPAK IC (150 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью метанола в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>2,364 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,87 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,39-7,36 (м, 3H), 7,15 (с, 1H), 4,99-4,96 (м, 1H), 4,55 (с, 2H), 3,96-3,89 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 2,34-2,11 (м, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 467,2 (M+1)</p>

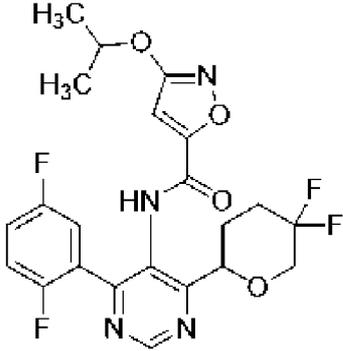
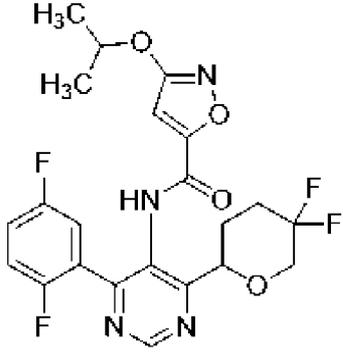
483	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(метоксиметил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>колонка: CHIRALPAK IC (150 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью метанола в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>2,624 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,87 (д, <i>J</i>=0,2 Гц, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,39-7,36 (м, 3H), 7,15 (с, 1H), 4,97 (дд, <i>J</i>=9,9, 2,2 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,96-3,89 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 2,34-2,12 (м, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 467,2 (M+1)</p>
484	 <p>6-(дифторметокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)никотинамид</p> <p>P1</p>	<p>колонка: CHIRALPAK IC (150 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>2,260 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,45 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,65 (д, <i>J</i>=2,3 Гц, 1H), 8,22 (дд, <i>J</i>=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,79 (т, <i>J</i>=72,3 Гц, 1H), 7,39-7,35 (м, 3H), 7,23 (д, <i>J</i>=8,5 Гц, 1H), 4,99-4,96 (м, 1H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 2,34-2,13 (м, 3H), 2,08-2,01 (м, 1H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 499,2 (M+1)</p>

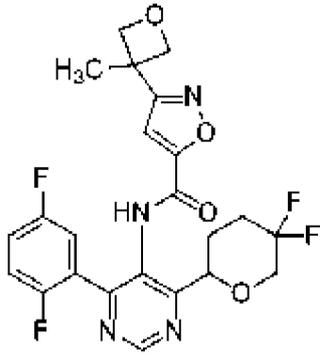
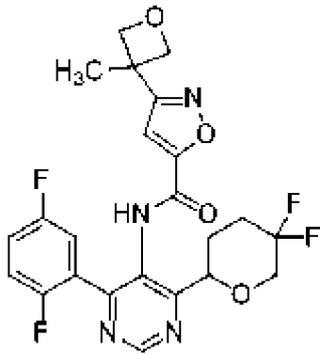
485	 <p>6-(дифторметокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)никотинамид</p> <p>P2</p>	<p>колонка: CHIRALPAK IC (150 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>2,389 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,45 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,65 (д, <math>J=2,3</math> Гц, 1H), 8,22 (дд, <math>J=8,6, 2,4</math> Гц, 1H), 7,79 (t, <math>J=72,3</math> Гц, 1H), 7,39-7,35 (м, 3H), 7,23 (д, <math>J=8,6</math> Гц, 1H), 4,99-4,96 (м, 1H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 2,35-2,12 (м, 3H), 2,08-2,00 (м, 1H); МС (ИЭР+) <math>m/z</math> 499,2 (M+1)</p>
486	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(трифторметил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>колонка: CHIRALPAK IC (150 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью метанола в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,683 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 11,18 (д, <math>J=0,4</math> Гц, 1H), 9,33 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,41-7,37 (м, 3H), 5,01-4,98 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 2,34-2,11 (м, 3H), 2,08-2,00 (м, 1H); МС (ИЭР+) <math>m/z</math> 491,2 (M+1)</p>

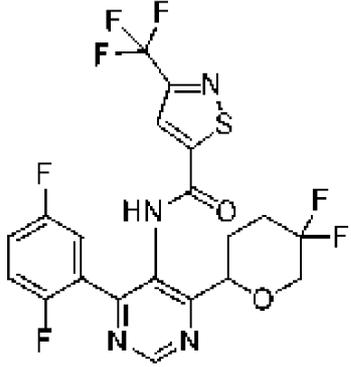
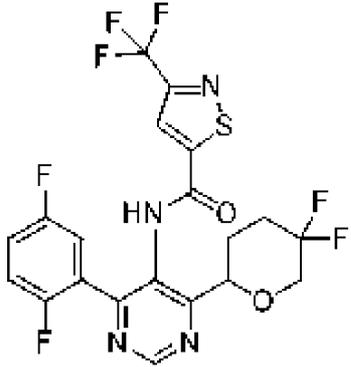
487	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(трифторметил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>колонка: CHIRALPAK IC (150 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью метанола в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,981 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 11,18 (с, 1H), 9,33 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,43-7,35 (м, 3H), 5,01-4,98 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 2,34-2,11 (м, 3H), 2,09-2,00 (м, 1H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 491,2 (M+1)</p>
488	 <p>3-циклопропил-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>колонка: LUXCEL-2 (250 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью метанола в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>3,064 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,80 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 7,39-7,35 (м, 3H), 6,92 (с, 1H), 4,97-4,94 (м, 1H), 3,96-3,89 (м, 1H), 3,83-3,72 (м, 1H), 2,33-1,99 (м, 5H), 1,11-1,00 (м, 2H), 0,87-0,76 (м, 2H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 463,2 (M+1)</p>
489	 <p>3-</p>	<p>колонка: LUXCEL-2 (250 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью метанола в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>3,520 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,80 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 7,39-7,35 (м, 3H), 6,92 (с, 1H), 4,97-4,94 (м, 1H), 3,96-3,89 (м, 1H), 3,83-3,73 (м, 1H),</p>

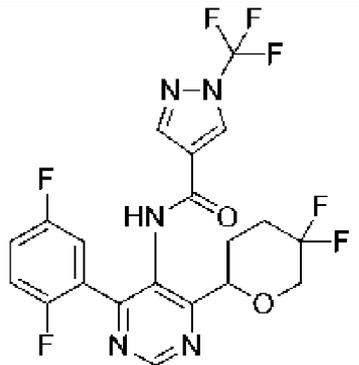
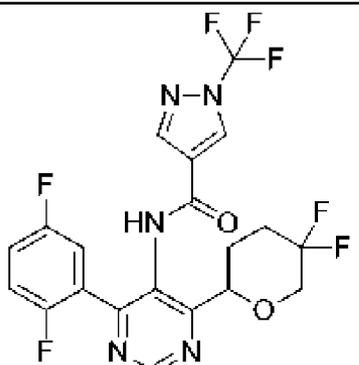
	циклопропил- <i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид P2		2,33-2,00 (м, 5H), 1,08-1,03 (м, 2H), 0,84-0,80 (м, 2H); МС (ИЭР+) $m/z$ 463,2 (M+1)
490	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-изобутилизоксазол-5-карбоксамид P1</p>	колонка: LUXCEL-2 (250 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью метанола в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии	2,817 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,80 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,37 (дд, $J=7,5, 5,4$ Гц, 3H), 7,04 (с, 1H), 4,99-4,96 (м, 1H), 3,96-3,89 (м, 1H), 3,84-3,74 (м, 1H), 2,56 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,34-2,12 (м, 3H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,95 (дк, $J=13,5, 6,7$ Гц, 1H), 0,91 (д, $J=6,6$ Гц, 6H); МС (ИЭР+) $m/z$ 479,2 (M+1)
491	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-изобутилизоксазол-5-карбоксамид P2</p>	колонка: LUXCEL-2 (250 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью метанола в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии	3,188 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,80 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,39-7,35 (м, 3H), 7,04 (с, 1H), 4,99-4,96 (м, 1H), 3,96-3,89 (м, 1H), 3,84-3,74 (м, 1H), 2,56 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,34-2,12 (м, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,94 (тт, $J=13,5, 6,7$ Гц, 1H), 0,91 (д, $J=6,6$ Гц, 6H); МС (ИЭР+) $m/z$ 479,2 (M+1)

492	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>колонка: LUXCEL-2 (250 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью метанола в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>3,543 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,84 (д, <math>J=0,3</math> Гц, 1H), 9,30 (с, 1H), 7,37 (т, <math>J=6,6</math> Гц, 3H), 7,16 (с, 1H), 4,99-4,96 (м, 1H), 3,96-3,89 (м, 3H), 3,85-3,74 (м, 1H), 3,44 (тд, <math>J=11,6, 2,0</math> Гц, 2H), 3,06 (тт, <math>J=11,6, 3,8</math> Гц, 1H), 2,33-2,11 (м, 3H), 2,06-2,02 (м, 1H), 1,84 (дд, <math>J=12,7, 1,7</math> Гц, 2H), 1,67 (кд, <math>J=12,2, 4,0</math> Гц, 2H); МС (ИЭР+) <math>m/z</math> 507,2 (M+1)</p>
493	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-4-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>колонка: LUXCEL-2 (250 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью метанола в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>4,163 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,84 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 7,37 (т, <math>J=6,7</math> Гц, 3H), 7,16 (д, <math>J=0,3</math> Гц, 1H), 4,98-4,95 (м, 1H), 3,96-3,87 (м, 3H), 3,85-3,74 (м, 1H), 3,44 (тд, <math>J=11,6, 2,0</math> Гц, 2H), 3,09-3,02 (м, 1H), 2,34-2,10 (м, 3H), 2,07-2,01 (м, 1H), 1,86-1,82 (м, 2H), 1,72-1,62 (м, 2H); МС (ИЭР+) <math>m/z</math> 507,2 (M+1)</p>

494	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-изопропоксиизоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 25% этанола, содержащего 0,1% формиата аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>0,824 мин, 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,18 (с, 2H), 7,39 (ддд, <i>J</i>=2,8, 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,15-7,04 (м, 2H), 6,41 (с, 1H), 4,94 (тд, <i>J</i>=6,4, 12,4 Гц, 1H), 4,78 (дд, <i>J</i>=4,0, 9,6 Гц, 1H), 4,27-4,17 (м, 1H), 3,84-3,69 (м, 1H), 2,50-2,35 (м, 1H), 2,33-2,19 (м, 2H), 2,18-1,98 (м, 1H), 1,41 (д, <i>J</i>=6,0 Гц, 6H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 481,1 (M+1)</p>
495	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-изопропоксиизоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 25% этанола, содержащего 0,1% формиата аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,119 мин, 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,27-9,11 (м, 2H), 7,40 (ддд, <i>J</i>=2,8, 5,2, 8,0 Гц, 1H), 7,17-7,04 (м, 2H), 6,42 (с, 1H), 5,10-4,89 (м, 1H), 4,85-4,71 (м, 1H), 4,32-4,11 (м, 1H), 3,86-3,68 (м, 1H), 2,58-2,37 (м, 1H), 2,35-2,19 (м, 2H), 2,18-1,98 (м, 1H), 1,42 (д, <i>J</i>=6,0 Гц, 6H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 481,1 (M+1)</p>

496	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(3-метилоксетан-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>колонка: LUXCEL-2 (250 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью 20% метанола, содержащего 0,1% формиата аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>3,008 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,92 (с, 1H), 9,29 (t, <i>J</i>=0,2 Гц, 1H), 7,39-7,36 (м, 3H), 7,29 (м, 1H), 4,99-4,96 (м, 1H), 4,79-4,78 (м, 2H), 4,54 (д, <i>J</i>=6,0 Гц, 2H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 2,34-2,11 (м, 3H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,67 (с, 3H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 493,2 (M+1)</p>
497	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(3-метилоксетан-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>колонка: LUXCEL-2 (250 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью 20% метанола, содержащего 0,1% формиата аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>3,353 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,95 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 7,40-7,34 (м, 3H), 7,26 (м, 1H), 4,98-4,96 (м, 1H), 4,79 (дд, <i>J</i>=5,9, 0,9 Гц, 2H), 4,54 (д, <i>J</i>=6,0 Гц, 2H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,83-3,72 (м, 1H), 2,34-2,10 (м, 3H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,67 (с, 3H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 493,2 (M+1)</p>

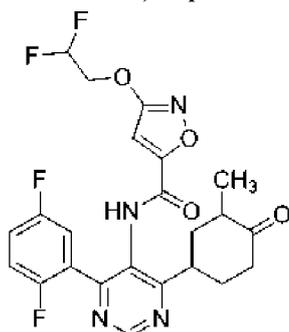
498	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(трифторметил)изотиазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 15% изопропанола, содержащего 0,1% формиата аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>0,703 мин, 96%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,16 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 7,14-7,02 (м, 2H), 4,86-4,80 (м, 1H), 4,21-4,14 (м, 1H), 3,82-3,70 (м, 1H), 2,45-2,33 (м, 1H), 2,27-2,05 (м, 3H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 506,9 (M+1), ВУ=0,703 мин</p>
499	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(трифторметил)изотиазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 15% изопропанола, содержащего 0,1% формиата аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>0,848 мин, 98%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,16 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,49-7,39 (м, 1H), 7,16-7,01 (м, 2H), 4,83 (дд, <i>J</i>=2,8, 10,4 Гц, 1H), 4,25-4,10 (м, 1H), 3,76 (тд, <i>J</i>=12,4, 17,2 Гц, 1H), 2,45-2,33 (м, 1H), 2,27-2,05 (м, 3H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 506,9 (M+1), ВУ=0,848 мин</p>

500	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-1-(трифторметил)-1<i>H</i>-пиразол-4-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>колонка: LUXCEL-2 Cellulose (250 мм × 10 мм), элюируя с помощью 5% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>2,307 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,31 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,36 (t, <i>J</i>=6,5 Гц, 3H), 4,96-4,93 (м, 1H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 2,35-2,11 (м, 3H), 2,07-1,96 (м, 1H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 490,2 (M+1), ВУ=2,307 мин</p>
501	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-1-(трифторметил)-1<i>H</i>-пиразол-4-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>колонка: LUXCEL-2 Cellulose (250 мм × 10 мм), элюируя с помощью 5% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>2,407 мин, 96%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,32 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,36 (t, <i>J</i>=6,4 Гц, 3H), 4,96-4,93 (м, 1H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 2,34-2,12 (м, 3H), 2,06-1,97 (м, 1H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 490,2 (M+1)</p>

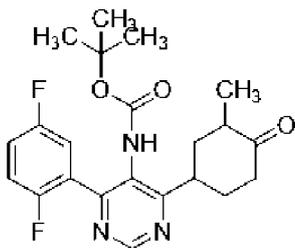
## Пример 502

## Синтез

3-(2,2-дифторэтокси)-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(3-метил-4-оксоциклогексил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид



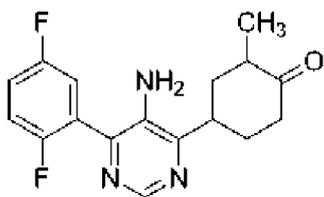
Стадия 1. Получение *трет*-бутил(4-(2,5-дифторфенил)-6-(3-метил-4-оксоциклогексил)пиримидин-5-ил)карбамата



В сосуд, содержащий *трет*-бутил(4-хлор-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)карбамат

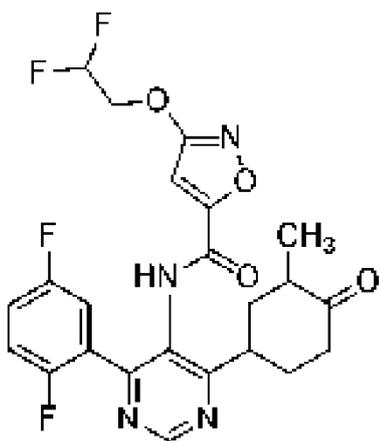
(0,15 г, 0,44 ммоль), добавляли 3-метил-4-оксоциклогексанкарбоновую кислоту (0,21 г, 1,3 ммоль), (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфат (0,0050 г, 0,0044 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никель (0,0096 г, 0,044 ммоль), 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (0,018 г, 0,066 ммоль), карбонат цезия (0,44 г, 1,4 ммоль) и *N,N*-диметилформаид (11 мл). Сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (25 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 50 мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Полученный остаток использовали как есть на следующей стадии без дополнительной очистки (0,18 г, выход 99%): МС (ИЭР+)  $m/z$  418,4 (M+1).

Стадия 2. Получение 4-(5-амино-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-4-ил)-2-метилциклогексан-1-она



К смеси *трет*-бутил(4-(2,5-дифторфенил)-6-(3-метил-4-оксоциклогексил)пиримидин-5-ил)карбамата (0,18 г, 0,44 ммоль) в 1,4-диоксане (0,88 мл) добавляли 4 М хлороводород в 1,4-диоксане (1,1 мл, 4,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным раствором гидроксида аммония (2 × 20 мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Полученный остаток использовали как есть на следующей стадии без дополнительной очистки (0,14 г, колич. выход): МС (ИЭР+)  $m/z$  318,3 (M+1).

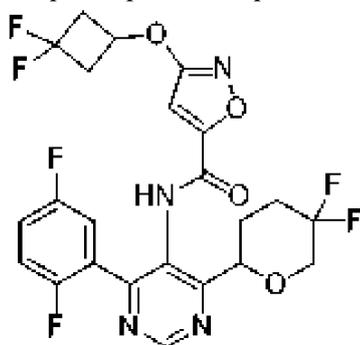
Стадия 3. Получение 3-(2,2-дифторэтокси)-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(3-метил-4-оксоциклогексил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид



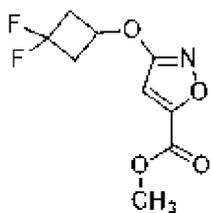
К смеси 4-(5-амино-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-4-ил)-2-метилциклогексан-1-она (0,14 г, 0,44 ммоль), 3-(2,2-дифторэтокс)изоксазол-5-карбоновой кислоты (0,13 г, 0,66 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,34 г, 1,3 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,46 мл, 2,6 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (2,9 мл). Реакционную смесь перемешивали при 68°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили метанолом (5 мл) и 1 М гидроксидом натрия (2 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем ее разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,070 г, выход 31%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 11,00 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 7,37 (дтд, *J*=12,8, 7,2, 2,1 Гц, 3H), 7,08 (с, 1H), 6,43 (тт, *J*=53,8, 3,1 Гц, 1H), 4,59 (ддд, *J*=16,6, 13,4, 3,2 Гц, 2H), 3,69-3,62 (м, 1H), 2,77-2,56 (м, 2H), 2,31-2,27 (м, 1H), 2,13-2,10 (м, 2H), 2,04-1,93 (м, 1H), 1,76 (к, *J*=12,6 Гц, 1H), 0,93 (д, *J*=6,5 Гц, 3H); МС (ИЭР+) *m/z* 493,2 (M+1).

Пример 503 и 504

Синтез 3-(3,3-дифторциклобутокси)-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид **P1/P2**

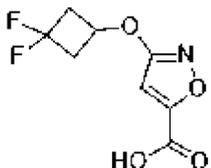


Стадия 1. Получение метил-3-(3,3-дифторциклобутокси)изоксазол-5-карбоксилата



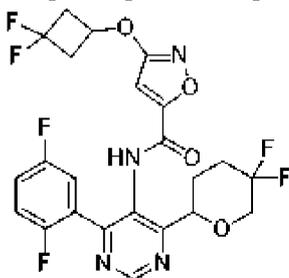
Метил-3-гидроксиизоксазол-5-карбоксилат (0,20 г, 1,4 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (14 мл), а затем добавляли 3,3-дифторциклобутан-1-ол (0,23 г, 2,1 ммоль) и трифенилфосфин (0,48 г, 1,8 ммоль). К смеси по каплям добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,36 мл, 1,8 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут при температуре окружающей среды в атмосфере азота реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 0-60% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде почти белого твердого вещества (0,18 г, выход 56%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 7,17 (с, 1H), 5,04-4,95 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,23-3,12 (м, 2H), 2,90-2,79 (м, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 234,2 (M+1)

Стадия 2. Получение 3-(3,3-дифторциклобутокси)изоксазол-5-карбоновой кислоты



К смеси метил-3-(3,3-дифторциклобутокси)изоксазол-5-карбоксилата (0,45 г, 1,9 ммоль) в тетрагидрофуране (1,9 мл) и метаноле (1,9 мл) добавляли 5 М раствор гидроксида натрия (0,58 мл) в воде (1,9 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 8 ч реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Водную фазу подкисляли раствором 1 М хлористоводородной кислоты и экстрагировали с помощью этилацетата (2×25 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Полученный остаток использовали как есть на следующей стадии без дополнительной очистки (0,50 г, колич. выход): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 6,14 (с, 1H), 4,93-4,84 (м, 1H), 3,20-3,07 (м, 2H), 2,83-2,69 (м, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 220,2 (M+1).

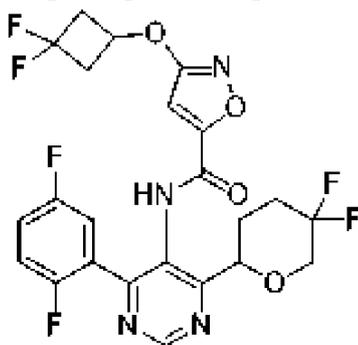
Стадия 3. Получение 3-(3,3-дифторциклобутокси)-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид



К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-амин (0,17 г, 0,47 ммоль), 3-(3,3-дифторциклобутокси)изоксазол-5-карбоновой кислоты

(0,16 г, 0,71 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,36 г, 1,4 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,49 мл, 2,8 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (4,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 68°C в течение 20 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили метанолом (5 мл) и 1 М гидроксидом натрия (2 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, затем ее разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 20-95% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,087 г, выход 35%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,85 (д, *J*=0,2 Гц, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,42-7,34 (м, 3H), 6,98 (с, 1H), 5,04-4,92 (м, 2H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,84-3,74 (м, 1H), 3,24-3,11 (м, 2H), 2,90-2,76 (м, 2H), 2,34-2,10 (м, 3H), 2,08-1,99 (м, 1H); МС (ИЭР+) *m/z* 529,2 (M+1).

Стадия 4. Получение 3-(3,3-дифторциклобутокси)-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамида **P1/P2**

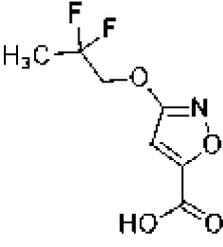
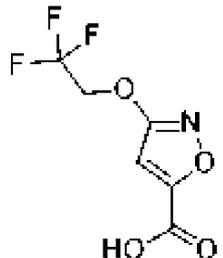
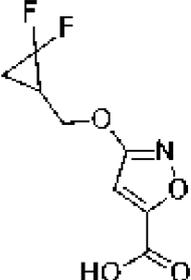
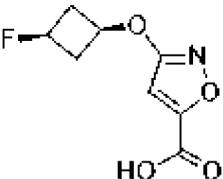


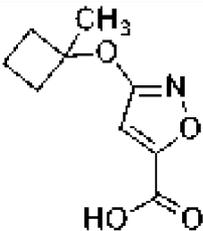
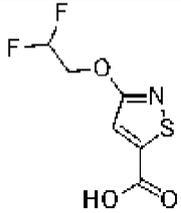
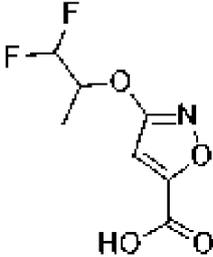
3-(3,3-Дифторциклобутокси)-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамида (0,070 г, 0,13 ммоль) очищали с помощью хиральной СФХ (колонка: Lux Cel-2 (250 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью 5%-60% метанола, содержащего в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии, с получением пика 1 (время удерживания=2,651 мин) в виде бесцветного твердого вещества (0,030 г, выход 43%, э. и. 99%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,84 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,43-7,34 (м, 3H), 6,98 (с, 1H), 5,03-4,93 (м, 2H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 3,23-3,11 (м, 2H), 2,90-2,75 (м, 2H), 2,34-2,11 (м, 3H), 2,08-1,99 (м, 1H); МС (ИЭР+) *m/z* 529,2 (M+1).

Пик 2 (время удерживания=2,965 мин) получали бесцветное твердое вещество (0,030 г, выход 43%, э. и. 99%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,84 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,42-7,35 (м, 3H), 6,97 (с, 1H), 5,03-4,94 (м, 2H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 3,24-3,11 (м, 2H), 2,90-2,76 (м, 2H), 2,35-2,11 (м, 3H), 2,07-1,99 (м, 1H); МС (ИЭР+) *m/z* 529,2 (M+1).

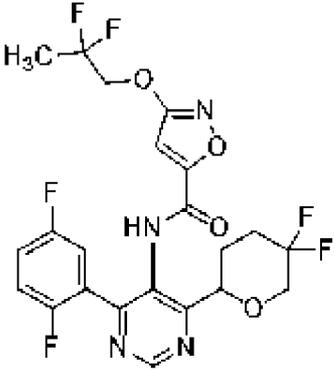
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов, получали следующие промежуточные соединения:

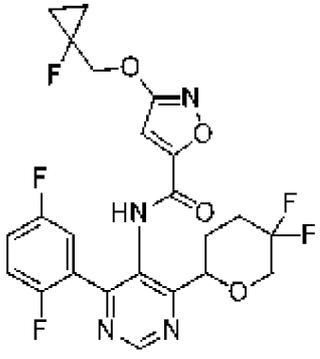
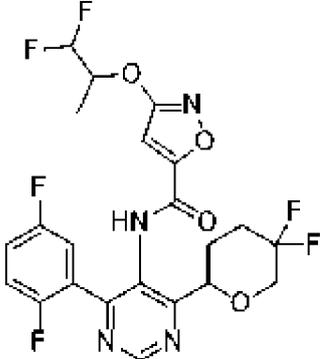
Структура	Количество	МС (ИЭР+)	<sup>1</sup> H ЯМР
-----------	------------	-----------	--------------------

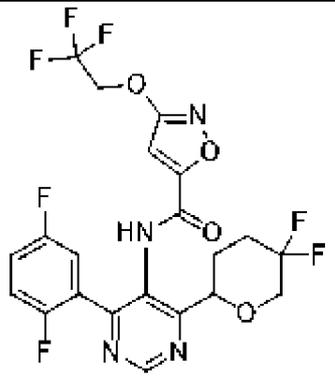
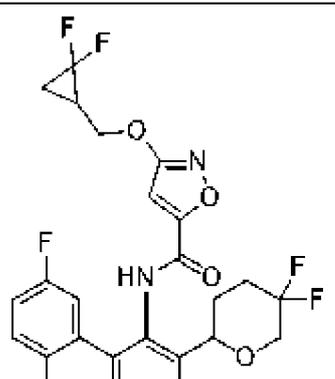
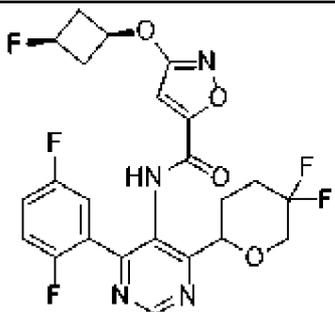
Название	Выход	<i>m/z</i>	
 <p>3-(2,2-дифторпропокси)изоксазол-5-карбоновая кислота</p>	0,56 г Колич.	208,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 7,10-7,08 (м, 1H), 4,57 (т, <i>J</i> =13,1 Гц, 2H), 1,73 (т, <i>J</i> =19,3 Гц, 3H)
 <p>3-(2,2,2-трифторэтокс)изоксазол-5-карбоновая кислота</p>	0,48 г Колич.	212,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 6,94 (с, 1H), 5,00 (q, <i>J</i> =8,8 Гц, 2H).
 <p>3-((2,2-дифторциклопропил)метокси)изоксазол-5-карбоновая кислота</p>	0,36 г Колич.	220,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 6,14 (с, 1H), 4,34-4,28 (м, 1H), 4,11 (ддд, <i>J</i> =11,0, 8,9, 1,9 Гц, 1H), 2,32-2,20 (м, 1H), 1,77- 1,68 (м, 1H), 1,58-1,49 (м, 1H).
 <p>3-((1R,3R или 1S,3S)-3-фторциклобутокси)изоксазол-5-карбоновая кислота</p>	0,27 г Колич.	202,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 6,13 (с, 1H), 4,85 (дквинтет, <i>J</i> =56,3, 6,4 Гц, 1H), 4,53-4,45 (м, 1H), 3,00-2,92 (м, 2H), 2,33-2,20 (м, 2H), 1,64 (с, 1H)

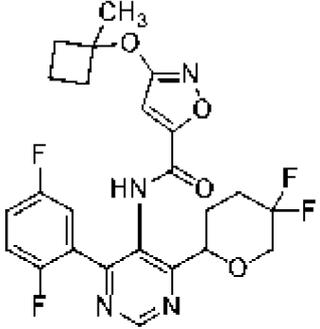
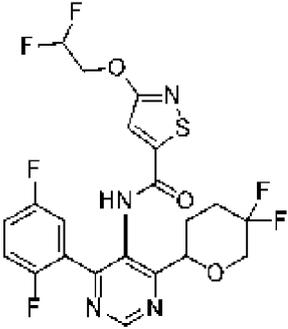
 <p>3-(1-метилциклобутокси)изоксазол-5-карбоновая кислота</p>	0,17 г Колич.	198,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 5,97 (с, 1H), 2,35-2,27 (м, 2H), 2,13-2,07 (м, 2H), 1,79-1,71 (м, 1H), 1,71-1,65 (м, 1H), 1,54 (с, 3H)
 <p>3-(2,2-дифторэтокси)изотиазол-5-карбоновая кислота</p>	0,28 г 98%	210,0 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 6,69 (с, 1H), 6,38 (тт, <i>J</i> =54,6, 3,5 Гц, 1H), 4,53 (тд, <i>J</i> =15,0, 3,5 Гц, 2H).
 <p>3-((1,1-дифторпропан-2-ил)окси)изоксазол-5-карбоновая кислота</p>	0,63 г Колич.	208,0 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 6,37-6,09 (м, 2H), 4,91 (ткд, <i>J</i> =12,1, 6,1, 2,8 Гц, 1H), 1,64 (с, 1H), 1,35 (д, <i>J</i> =6,5 Гц, 3H)

Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР
505	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-</p>	0,11 г 56%	517,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,89 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,40-7,36 (м, 3H), 7,04 (с, 1H), 4,98-4,95 (м, 1H), 4,57 (дд, <i>J</i> =13,1 Гц, 2H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,85-3,74 (м,

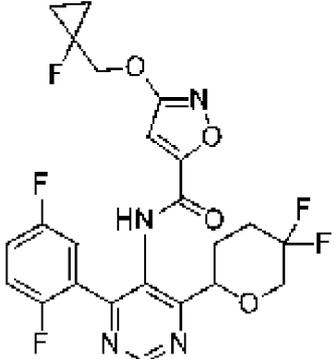
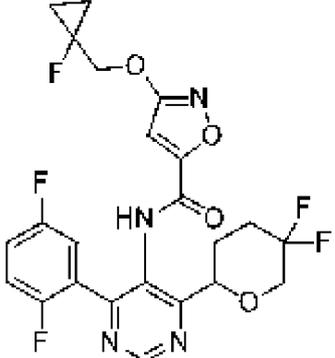
	(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(2,2-дифторпропокси)изоксазол-5-карбоксамид			1H), 2,34-2,11 (м, 3H), 2,05-2,01 (м, 1H), 1,73 (т, $J=19,3$ Гц, 3H)
506	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-((1-фторциклопропил)метокси)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,083 г 39%	511,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,84 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 3H), 7,00 (с, 1H), 4,97-4,95 (м, 1H), 4,56 (д, $J=23,0$ Гц, 2H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 2,34-2,11 (м, 3H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,19-1,11 (м, 2H), 0,93 (q, $J=7,3$ Гц, 2H)
507	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-((1,1-дифторпропан-2-ил)окси)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,065 г 35%	517,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,86 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 3H), 7,03 (с, 1H), 6,28 (тд, $J=54,4, 2,7$ Гц, 1H), 5,08-4,95 (м, 2H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,80 (дт, $J=21,5, 10,9$ Гц, 1H), 2,34-2,12 (м, 3H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,39 (д, $J=6,5$ Гц, 3H)

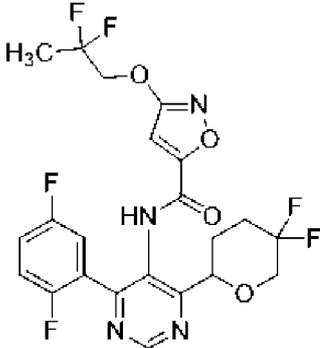
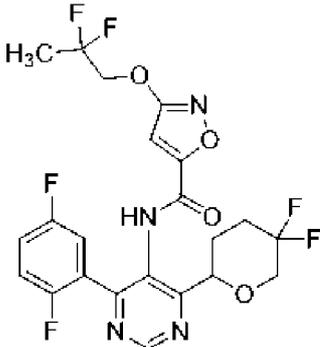
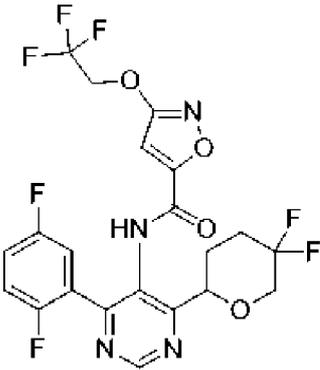
508	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,087 г 46%	521,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,91 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 7,38 (ддд, <i>J</i> =7,7, 5,5, 2,7 Гц, 3H), 7,12 (с, 1H), 5,04 (q, <i>J</i> =8,7 Гц, 2H), 4,98-4,95 (м, 1H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 2,33-2,11 (м, 3H), 2,03 (т, <i>J</i> =8,3 Гц, 1H)
509	 <p>3-((2,2-дифторциклопропил)метокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид</p>	0,035 г 16%	529,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,84 (д, <i>J</i> =0,4 Гц, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 3H), 6,97 (с, 1H), 4,97-4,94 (м, 1H), 4,45-4,40 (м, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,79 (дт, <i>J</i> =21,6, 10,9 Гц, 1H), 2,35-2,26 (м, 2H), 2,24-2,11 (м, 2H), 2,05-2,00 (м, 1H), 1,81-1,73 (м, 1H), 1,63-1,55 (м, 1H)
510		0,065 г 30%	511,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,83 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 3H), 6,92 (с, 1H), 4,98-4,92 (м, 1H), 4,84-4,78 (м, 1H),

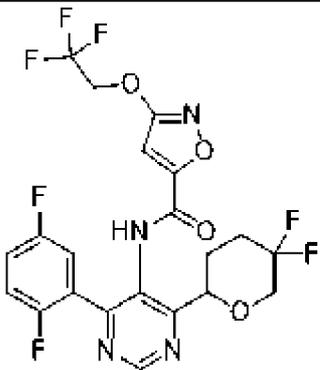
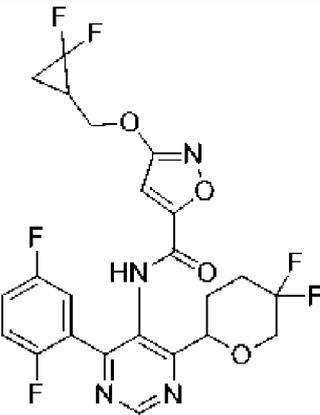
	<i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)- <i>син</i> -3-фторциклобутокси)изоксазол-5-карбоксамид			4,63-4,55 (м, 1H), 3,98-3,89 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 3,04-2,94 (м, 2H), 2,40-2,10 (м, 5H), 2,07-1,98 (м, 1H)
511	 <i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(1-метилциклобутокси)изоксазол-5-карбоксамид	0,045 г 24%	507,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,78 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 7,38 (q, <i>J</i> =6,7 Гц, 3H), 6,80 (д, <i>J</i> =0,2 Гц, 1H), 4,97-4,95 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,86-3,75 (м, 1H), 2,38-2,11 (м, 7H), 2,04-2,00 (м, 1H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,70-1,63 (м, 1H), 1,58 (с, 3H)
512	 3-(2,2-дифторэтокси)- <i>N</i> -(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изотиазол-5-карбоксамид	0,068 г 32%	519,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,73 (с, 1H), 9,32 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,40-7,36 (м, 3H), 6,57-6,28 (м, 1H), 4,98-4,96 (м, 1H), 4,64 (тд, <i>J</i> =15,1, 3,3 Гц, 2H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,81 (дт, <i>J</i> =21,4, 10,9 Гц, 1H), 2,34-2,13 (м, 3H), 2,07-1,98 (м, 1H)

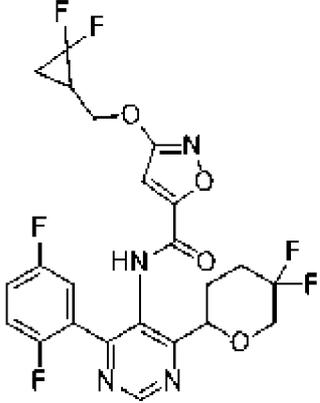
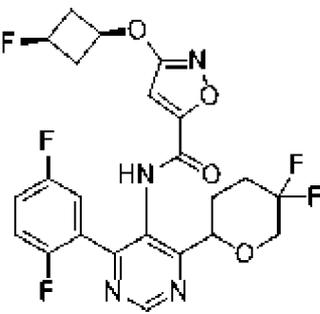
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующих условий хирального разделения получали следующие соединения:

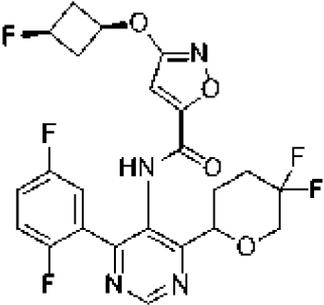
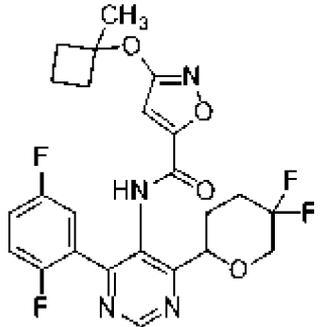
№	Структура	СФХ	Время удерживания
---	-----------	-----	-------------------

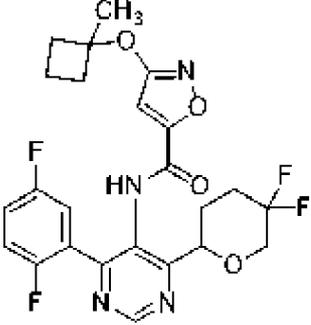
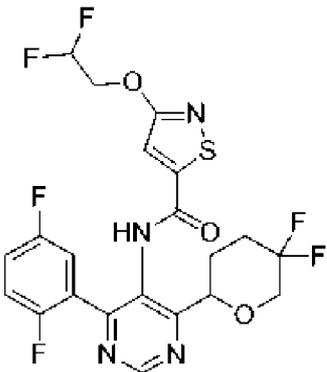
примера	Название P1 или P2	Условия	(R <sub>t</sub> ), э. и.; <sup>1</sup> H ЯМР; МС (ИЭР+) <i>m/z</i>
513	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-((1-фторциклопропил)метокси)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>колонка: LUX CEL-2 (250 мм × 10 мм), элюируя с помощью 30% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>2,673 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,85 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 3H), 6,99 (с, 1H), 4,97-4,95 (м, 1H), 4,55 (д, <i>J</i>=23,0 Гц, 2H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,84-3,74 (м, 1H), 2,33-2,12 (м, 3H), 2,07-2,00 (м, 1H), 1,19-1,11 (м, 2H), 0,95-0,90 (м, 2H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 511,2 (M+1)</p>
514	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-((1-фторциклопропил)метокси)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>колонка: LUX CEL-2 (250 мм × 10 мм), элюируя с помощью 30% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>3,012 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,85 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 7,39-7,35 (м, 3H), 6,98 (с, 1H), 4,96 (дд, <i>J</i>=9,9, 2,0 Гц, 1H), 4,55 (д, <i>J</i>=23,0 Гц, 2H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 2,34-2,11 (м, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,15 (дт, <i>J</i>=18,7, 7,0 Гц, 2H), 0,95-0,90 (м, 2H)</p>

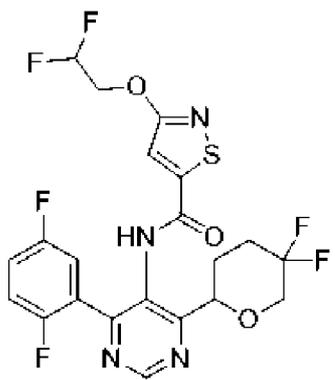
515	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифлортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(2,2-дифторпропокси)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>колонка: LUX CEL-2 (250 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью 10% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>2,391 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,92 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 7,39-7,36 (м, 3H), 7,03 (с, 1H), 4,97-4,95 (м, 1H), 4,57 (t, <i>J</i>=13,1 Гц, 2H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 2,34-2,11 (м, 3H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,73 (t, <i>J</i>=19,3 Гц, 3H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 517,2 (M+1)</p>
516	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифлортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(2,2-дифторпропокси)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>колонка: LUX CEL-2 (250 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью 10% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>2,690 мин, 98%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 9,23 (с, 1H), 7,37 (тд, <i>J</i>=6,0, 4,5 Гц, 3H), 6,99-6,97 (м, 1H), 4,97-4,95 (м, 1H), 4,59-4,52 (м, 2H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,83-3,72 (м, 1H), 2,30-2,12 (м, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,73 (t, <i>J</i>=19,3 Гц, 3H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 517,2 (M+1)</p>
517		<p>колонка: LUX CEL-2 (250 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью 7% метанола, содержащего 0,1% гидроксида</p>	<p>2,180 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,95 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 7,38 (t, <i>J</i>=6,3 Гц, 3H), 7,09 (с, 1H), 5,03 (q, <i>J</i>=8,7 Гц, 2H), 4,97-4,95 (м, 1H), 3,97-3,90</p>

	<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>(м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 2,34-2,13 (м, 3H), 2,09-2,00 (м, 1H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 521,2 (M+1)</p>
518	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(2,2,2-трифторэтокси)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>колонка: LUX CEL-2 (250 мм × 4,6 мм), элюируя с помощью 7% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>2,435 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,97 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 7,38 (t, <i>J</i>=6,3 Гц, 3H), 7,09 (с, 1H), 5,02 (t, <i>J</i>=8,7 Гц, 2H), 4,97 (дд, <i>J</i>=7,1, 3,0 Гц, 1H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 2,35-2,11 (м, 3H), 2,05-2,01 (м, 1H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 521,2 (M+1)</p>
519	 <p>3-((2,2-дифторциклопропил)метокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-</p>	<p>колонка: LUX CEL-2 (250 мм × 10 мм), элюируя с помощью 15% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>2,535 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,79 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 7,37 (t, <i>J</i>=6,6 Гц, 3H), 6,89 (t, <i>J</i>=0,5 Гц, 1H), 4,96-4,93 (м, 1H), 4,42 (дд, <i>J</i>=10,8, 7,3, 3,0 Гц, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,83-3,72 (м, 1H), 2,35-2,10 (м, 4H), 2,08-2,00 (м, 1H), 1,81-1,71 (м, 1H), 1,63-1,54 (м,</p>

	ил)изоксазол-5-карбоксамид P1		1H); МС (ИЭР+) $m/z$ 529,2 (M+1)
520	 <p>3-((2,2-дифторциклопропил)метокси)- N-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изоксазол-5-карбоксамид P2</p>	<p>колонка: LUX CEL-2 (250 мм × 10 мм), элюируя с помощью 15% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>2,845 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10,91 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 7,37 (t, <math>J=6,6</math> Гц, 3H), 6,90 (t, <math>J=0,3</math> Гц, 1H), 4,96-4,94 (м, 1H), 4,42 (ддд, <math>J=10,7, 7,2, 3,1</math> Гц, 1H), 4,23-4,18 (м, 1H), 3,99-3,89 (м, 1H), 3,78 (дт, <math>J=21,7, 10,9</math> Гц, 1H), 2,35-2,13 (м, 4H), 2,10-2,00 (м, 1H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,63-1,55 (м, 1H); МС (ИЭР+) <math>m/z</math> 529,2 (M+1)</p>
521	 <p>N-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)- 3-(син-3-фторциклобутокси)изоксазол-5-карбоксамид P1</p>	<p>колонка: LUX CEL-2 (250 мм × 10 мм), элюируя с помощью 15% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>2,736 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10,82 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 7,40-7,35 (м, 3H), 6,91 (с, 1H), 4,98-4,92 (м, 1H), 4,81 (квинтет, <math>J=6,4</math> Гц, 1H), 4,59 (тдт, <math>J=6,4, 6,1, 5,4</math> Гц, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 3,04-2,95 (м, 2H), 2,39-2,25 (м, 3H), 2,24-2,00 (м, 3H); МС (ИЭР+) <math>m/z</math> 511,2 (M+1), ВУ=2,736 мин</p>

522	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(син-3-фторциклобутокси)изоксазол-5-карбоксамид P2</p>	<p>колонка: LUX CEL-2 (250 мм × 10 мм), элюируя с помощью 15% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>3,102 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,84 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 7,39-7,35 (м, 3H), 6,90 (с, 1H), 4,96 (q, <math>J=6,3</math> Гц, 1H), 4,81 (квинтет, <math>J=6,4</math> Гц, 1H), 4,62-4,54 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,84-3,73 (м, 1H), 3,04-2,95 (м, 2H), 2,40-2,11 (м, 5H), 2,08-2,00 (м, 1H); МС (ИЭР+) <math>m/z</math> 511,2 (M+1), ВУ=3,102 мин</p>
523	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(1-метилциклобутокси)изоксазол-5-карбоксамид P1</p>	<p>колонка: LUX CEL-2 (250 мм × 10 мм), элюируя с помощью 20% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>2,811 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,79 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 7,38 (q, <math>J=6,6</math> Гц, 3H), 6,79 (с, 1H), 4,97-4,95 (м, 1H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,80 (дт, <math>J=21,5, 10,9</math> Гц, 1H), 2,38-2,26 (м, 3H), 2,24-2,11 (м, 4H), 2,04-2,00 (м, 1H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,67 (дд, <math>J=19,0, 9,4</math> Гц, 1H), 1,58 (с, 3H); МС (ИЭР+) <math>m/z</math> 507,2 (M+1)</p>

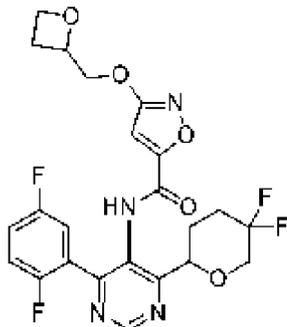
524	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифлортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(1-метилциклобутокси)изоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>колонка: LUX CEL-2 (250 мм × 10 мм), элюируя с помощью 20% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>3,276 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,82 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 7,39-7,35 (м, 3H), 6,75 (с, 1H), 4,97-4,94 (м, 1H), 3,97-3,90 (м, 1H), 3,85-3,74 (м, 1H), 2,38-2,25 (м, 3H), 2,23-2,10 (м, 4H), 2,04-2,01 (м, 1H), 1,81-1,72 (м, 1H), 1,70-1,63 (м, 1H), 1,58 (с, 3H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 507,2 (M+1)</p>
525	 <p>3-(2,2-дифторэтокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифлортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изотиазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>колонка: LUX CEL-2 (250 мм × 10 мм), элюируя с помощью 10% ацетонитрила/этанола, смеси 1:1, содержащей 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>2,551 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,76 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,37 (т, <i>J</i>=6,6 Гц, 3H), 6,42 (тт, <i>J</i>=54,2, 3,3 Гц, 1H), 4,98-4,95 (м, 1H), 4,64 (тд, <i>J</i>=15,1, 3,2 Гц, 2H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,80 (дт, <i>J</i>=21,3, 10,9 Гц, 1H), 2,34-2,12 (м, 3H), 2,07-2,00 (м, 1H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 519,2 (M+1)</p>

526	 <p>3-(2,2-дифторэтоксид)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)изотиазол-5-карбоксамид P2</p>	<p>колонка: LUX CEL-2 (250 мм × 10 мм), элюируя с помощью 10% ацетонитрила/этанола, смеси 1:1, содержащей 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>2,685 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,75 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,38 (t, <i>J</i>=6,5 Гц, 3H), 6,42 (тт, <i>J</i>=54,2, 3,3 Гц, 1H), 4,98-4,96 (м, 1H), 4,64 (тд, <i>J</i>=15,1, 3,2 Гц, 2H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,86-3,75 (м, 1H), 2,34-2,12 (м, 3H), 2,04-2,00 (м, 1H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 519,2 (M+1)</p>
-----	---	--	---

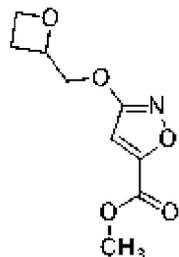
Пример 527

Синтез

*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(оксетан-2-илметокси)изоксазол-5-карбоксамид



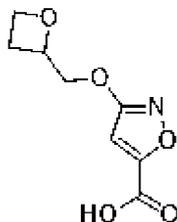
Стадия 1. Получение метил-3-(оксетан-2-илметокси)изоксазол-5-карбоксилата



Метил-3-гидроксиизоксазол-5-карбоксилат (0,41 г, 2,9 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (14 мл), а затем добавляли 2-(йодметил)оксетан (0,85 г, 4,3 ммоль) и карбонат калия (0,99 г, 7,2 ммоль). После перемешивания дополнительно 3 ч при температуре окружающей среды реакционную смесь разводили этилацетатом (30 мл), промывали насыщенным хлоридом аммония (2×35 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 0-40% этилацетата в гептане, получали

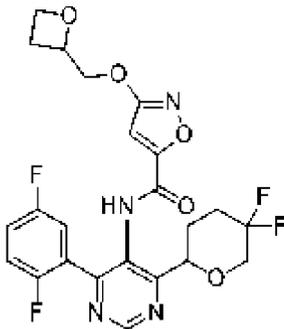
указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (0,37 г, выход 60%): МС (ИЭР+)  $m/z$  214,2 (M+1).

Стадия 2. Получение 3-(оксетан-2-илметокси)изоксазол-5-карбоновой кислоты



К смеси метил-3-(оксетан-2-илметокси)изоксазол-5-карбоксилата (0,37 г, 1,7 ммоль) в тетрагидрофуране (1,7 мл) и метаноле (1,7 мл) добавляли 5 М раствор гидроксида натрия (0,52 мл) в воде (1,7 мл). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 8 ч реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл) и разделяли водой (2×20 мл). Объединенные водные слои концентрировали *в вакууме*. Полученный остаток использовали как есть на следующей стадии без дополнительной очистки (0,31 г, выход 76%): МС (ИЭР+)  $m/z$  200,2 (M+1).

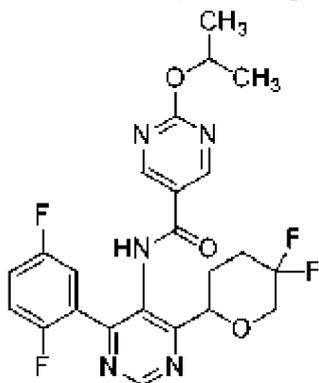
Стадия 3. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-3-(оксетан-2-илметокси)изоксазол-5-карбоксамид



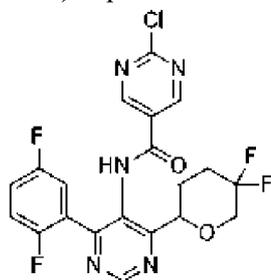
К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-амин гидрохлорида (0,10 г, 0,27 ммоль), 3-(оксетан-2-илметокси)изоксазол-5-карбоновой кислоты (0,098 г, 0,41 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,21 г, 0,82 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,29 мл, 1,6 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 68°C в течение 20 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили метанолом (2,5 мл) и 5 н гидроксидом натрия (2,5 мл), и перемешивали при 80°C в течение 1,5 ч. Растворитель концентрировали *в вакууме* и разделяли между 1 М раствором гидроксида натрия (10 мл) и этилацетатом (15 мл), промывали водой (15 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 20-95% ацетонитрила в воде, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,0076 г, выход 5,3%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,86 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 7,37 (т,  $J=6,0$  Гц, 3H), 6,94 (с, 1H), 5,04-4,93 (м, 2H), 4,56-4,32 (м, 5H), 3,97-3,91 (м, 1H), 3,84-3,75 (м, 1H), 2,74-2,65 (м, 1H), 2,30-2,10 (м, 3H), 2,05-2,01 (м, 1H); МС (ИЭР+)  $m/z$  509,2 (M+1).

Пример 528 и 529

Синтез *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамида **P1/P2**

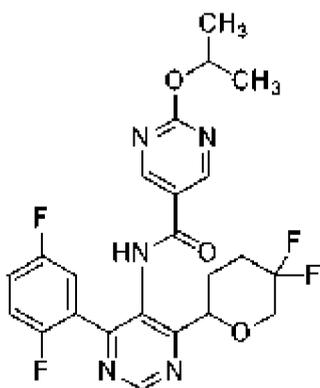


Стадия 1. Получение 2-хлор-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)пиримидин-5-карбоксамида



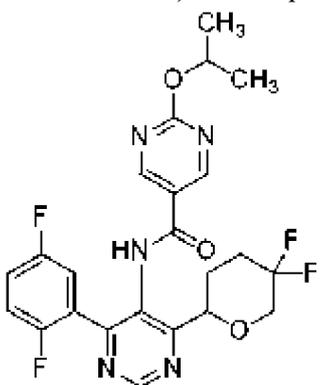
К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-амин (0,19 г, 0,59 ммоль), 2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,14 г, 0,89 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,45 г, 1,8 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,62 мл, 3,5 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (5,9 мл). Реакционную смесь перемешивали при 68°C в течение 18 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили метанолом (5 мл) и 1 М гидроксидом натрия (2 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем ее разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-70% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,20 г, выход 71%): МС (ИЭР+) *m/z* 468,4 (M+1) 470,4 (M+1).

Стадия 2. Получение *rac*-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамида



К 2-хлор-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)пиримидин-5-карбоксамиду (0,096 г, 0,20 ммоль) добавляли безводный изoproпанол (2,0 мл), *N,N*-диметилформаид (2,0 мл) и 60% дисперсию гидроида натрия в минеральном масле (0,082 г, 2,0 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-80% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,058 г, выход 53%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,46 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,90 (с, 2H), 7,37 (т, *J*=6,6 Гц, 3H), 5,28 (7, *J*=6,2 Гц, 1H), 4,97 (дд, *J*=6,9, 2,9 Гц, 1H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,87-3,76 (м, 1H), 2,33-2,13 (м, 3H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,34 (д, *J*=6,2 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 492,2 (M+1).

Стадия 7. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид **P1/P2**

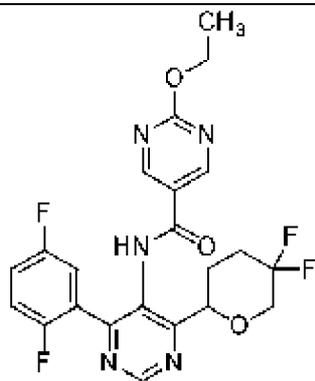
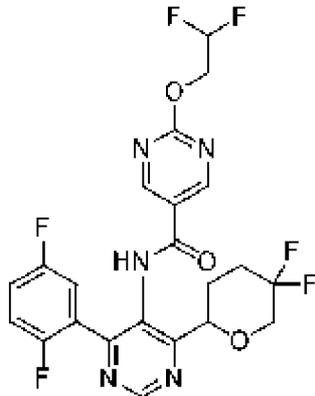


*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид (0,030 г, 0,060 ммоль) очищали с помощью хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK IG (250 мм × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 25% изопропилового спирта, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии, с получением пика 1 (время удерживания=1,204 мин) в виде бесцветного твердого вещества (0,0059 г, выход 24%, э. и. 99%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,44 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,89 (с, 2H), 7,49-7,29 (м, 3H), 5,27 (тд, *J*=6,0, 12,4 Гц, 1H), 4,96 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 3,99-3,90 (м, 1H), 3,87-3,73 (м, 1H), 2,31-2,13 (м, 3H),

2,02 (д,  $J=10,4$  Гц, 1H), 1,34 (д,  $J=6,4$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  492,0 (M+1).

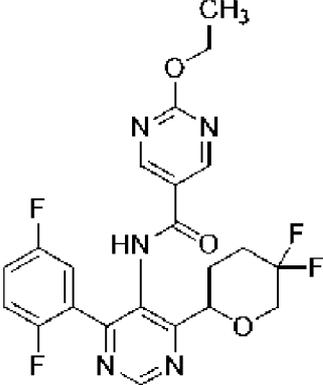
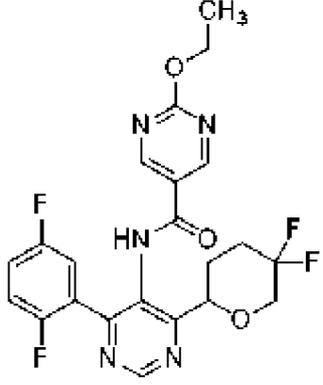
Пик 2 (время удерживания=1,302 мин) получали в виде бесцветного твердого вещества (0,0073 г, выход 23%, э. и. 96%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,44 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,89 (с, 2H), 7,40-7,32 (м, 3H), 5,27 (тд,  $J=6,0$ , 12,4 Гц, 1H), 4,96 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 3,99-3,91 (м, 1H), 3,87-3,74 (м, 1H), 2,31-2,12 (м, 3H), 2,02 (д,  $J=10,4$  Гц, 1H), 1,34 (д,  $J=6,0$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  492,0 (M+1).

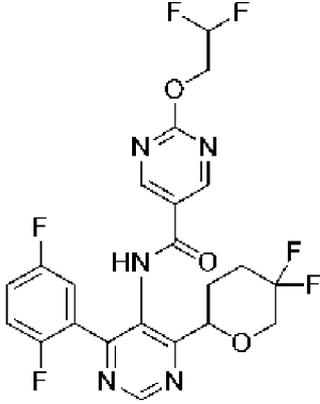
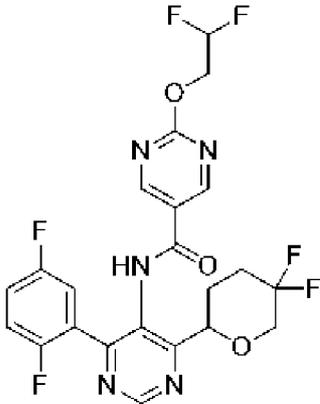
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) $m/z$	$^1\text{H}$ ЯМР
530	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид</p>	0,084 г 79%	478,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,48 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,91 (с, 2H), 7,37 (т, $J=6,5$ Гц, 3H), 4,99-4,96 (м, 1H), 4,43 (q, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,87-3,76 (м, 1H), 2,34-2,13 (м, 3H), 2,07-1,99 (м, 1H), 1,35 (т, $J=7,1$ Гц, 3H)
531	 <p>2-(2,2-дифторэтокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-</p>	0,060 г 25%	514,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,56 (с, 1H), 9,31 (с, 1H), 8,96 (с, 2H), 7,40-7,36 (м, 3H), 6,45 (тт, $J=54,3$ , 3,3 Гц, 1H), 4,99-4,97 (м, 1H), 4,71 (тд, $J=15,0$ , 3,3 Гц, 2H), 3,98-3,92 (м, 1H), 3,87-3,76 (м, 1H), 2,30-2,13 (м, 3H), 2,08-2,02 (м, 1H)

	2 <i>H</i> -пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)пиримидин-5-карбоксамид			
--	---	--	--	--

Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующего условия хирального разделения получали следующие соединения:

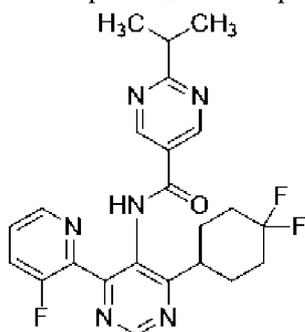
№ примера	Структура Название P1 или P2	СФХ Условия	Время удерживания ( $R_t$ ), э. и.; $^1\text{H}$ ЯМР; МС (ИЭР+) $m/z$
532	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид P1</p>	DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм ×30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 15% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии	0,843 мин, 98%; (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,46 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,90 (с, 2H), 7,37 (t, $J=6,4$ Гц, 3H), 4,96 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,42 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,99-3,89 (м, 1H), 3,88-3,73 (м, 1H), 2,32-2,11 (м, 3H), 2,04-2,01 (м, 1H), 1,35 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); МС (ИЭР+) $m/z$ 478,1 (M+1)
533	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид P2</p>	DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм ×30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 15% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии	0,949 мин, 98%; (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,46 (с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,90 (с, 2H), 7,36 (t, $J=6,4$ Гц, 3H), 4,96 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,42 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,99-3,89 (м, 1H), 3,87-3,73 (м, 1H), 2,31-2,09 (м, 3H), 2,04-2,02 (м, 1H), 1,34 (t, $J=7,2$ Гц, 3H); МС (ИЭР+) $m/z$ 478,1 (M+1)

	ил)-2-этоксипиримидин-5-карбоксамид P2	сверхкритическом состоянии	3H); МС (ИЭР+) $m/z$ 478,1 (M+1)
534	 <p>2-(2,2-дифторэтокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)пиримидин-5-карбоксамид P1</p>	DAICEL CHIRALCEL OJ (250 мм ×30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 15% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии	0,831 мин, 99%; (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9,18-9,13 (м, 1H), 8,95-8,85 (м, 3H), 7,47-7,41 (м, 1H), 7,13-7,00 (м, 2H), 6,34-6,00 (м, 1H), 4,86-4,80 (м, 1H), 4,70-4,63 (м, 2H), 4,22-4,07 (м, 1H), 3,79-3,69 (м, 1H), 2,40-2,32 (м, 1H), 2,27-2,19 (м, 1H), 2,17-2,04 (м, 2H); МС (ИЭР+) $m/z$ 514,2 (M+1)
535	 <p>2-(2,2-дифторэтокси)-<i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(5,5-дифтортетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиримидин-5-ил)пиримидин-5-карбоксамид P2</p>	15% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии	0,962 мин, 99%; (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9,17-9,14 (м, 1H), 8,96-8,92 (м, 1H), 8,90-8,87 (м, 2H), 7,48-7,40 (м, 1H), 7,13-6,99 (м, 2H), 6,32-6,01 (м, 1H), 4,87-4,79 (м, 1H), 4,70-4,63 (м, 2H), 4,23-4,10 (м, 1H), 3,79-3,69 (м, 1H), 2,41-2,31 (м, 1H), 2,27-2,19 (м, 1H), 2,17-2,04 (м, 2H); МС (ИЭР+) $m/z$ 514,2 (M+1)

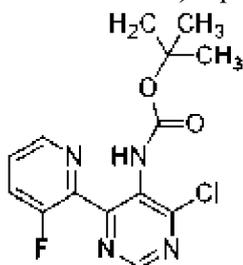
Пример 536

Синтез *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-фторпиримидин-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-

изопропилпиримидин-5-карбоксамид

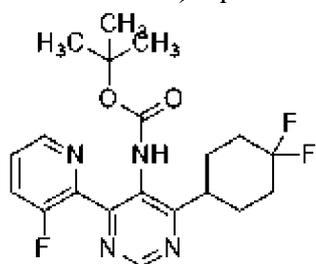


Стадия 1. Получение 2-(1<sup>3</sup>-метил)пропан-2-ил(4-хлор-6-(3-фторпиримидин-2-ил)пиримидин-5-ил)карбамата



К раствору *трет*-бутил-*N*-(4,6-дихлорпиримидин-5-ил)карбамата (0,50 г, 1,9 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (7,6 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,13 г, 0,11 ммоль), йодид меди (I) (0,036 г, 0,19 ммоль) и 3-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин (0,73 г, 1,9 ммоль). После перемешивания смесь в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (20 мл), промывали раствором хлорида аммония (2 × 20 мл), 1 М раствором фторида калия (20 мл) и соевым раствором (20 мл), а затем концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-95% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,32 г, выход 52%): МС (ИЭР+) *m/z* 325,2 (M+1), 327,2 (M+1).

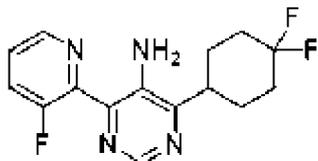
Стадия 3. Получение *трет*-бутил(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-фторпиримидин-2-ил)пиримидин-5-ил)карбамата



В сосуд, содержащий 2-(1<sup>3</sup>-метил)пропан-2-ил(4-хлор-6-(3-фторпиримидин-2-ил)пиримидин-5-ил)карбамат (0,30 г, 0,92 ммоль), добавляли 4,4-дифторциклогексанкарбоновую кислоту (0,23 г, 1,4 ммоль), (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиримидин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфат (0,010 г, 0,0092 ммоль), дихлор(диметоксиэтан)никель (0,020 г, 0,092 ммоль), 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (0,037 г, 0,14 ммоль), карбонат

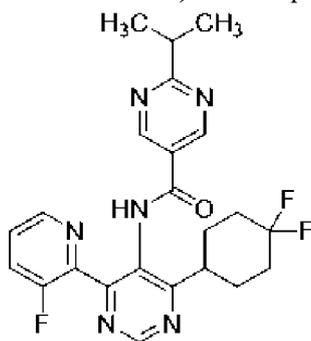
цезия (0,54 г, 1,7 ммоль) и *N, N*-диметилформаид (18 мл). Сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (250 мл) и промывали насыщенным раствором хлорида аммония ( $2 \times 50$  мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Полученный остаток использовали как есть на следующей стадии без дополнительной очистки (0,27 г, выход 72%): МС (ИЭР+)  $m/z$  409,4 (M+1).

Стадия 4. Получение 4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-фторпиримидин-2-ил)пиримидин-5-амина



К смеси *трет*-бутил(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-фторпиримидин-2-ил)пиримидин-5-ил)карбамата (0,27 г, 0,66 ммоль) в 1,4-диоксане (1,3 мл) добавляли 4 М хлороводород в 1,4-диоксане (1,7 мл, 6,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (20 мл) и промывали насыщенным раствором гидроксида аммония ( $2 \times 20$  мл) и соевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-50% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого твердого вещества (0,050 г, выход 25%): МС (ИЭР+)  $m/z$  309,3 (M+1).

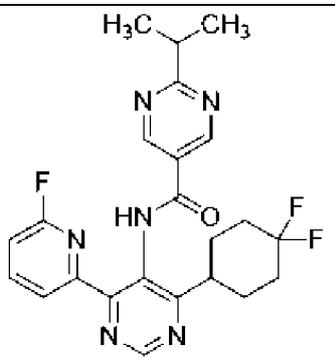
Стадия 5. Получение *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-фторпиримидин-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



К смеси 4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(3-фторпиримидин-2-ил)пиримидин-5-амина (0,026 г, 0,084 ммоль), 2-изопропилпиримидин-5-карбоновой кислоты (0,021 г, 0,13 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиримидиния йодида (0,065 г, 0,25 ммоль) и *N, N*-диизопропилэтиламина (0,088 мл, 0,51 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (0,85 мл). Реакционную смесь перемешивали при 68°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили метанолом (2 мл) и 1 М гидроксидом натрия (1,5 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем ее

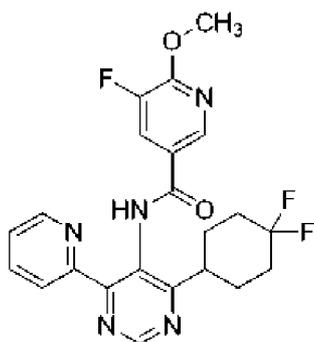
разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-80% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,0091 г, выход 23%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 9,22 (с, 1H), 9,02 (с, 2H), 8,48 (дт, *J*=4,6, 1,3 Гц, 1H), 7,77 (ддд, *J*=9,9, 8,6, 1,2 Гц, 1H), 7,56 (дт, *J*=8,6, 4,3 Гц, 1H), 3,31-3,23 (м, 2H), 2,22-2,15 (м, 2H), 2,14-2,05 (м, 2H), 2,00-1,96 (м, 3H), 1,92-1,84 (м, 1H), 1,36 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 457,3 (M+1).

Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

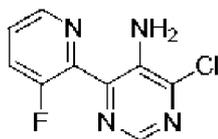
№ примера	Структура	Количество Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР
537	 <p><i>N</i>-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(6-фторпиримидин-2-ил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,0065 г 29%	457,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,68 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,16 (с, 2H), 8,18 (q, <i>J</i> =8,0 Гц, 1H), 8,07 (дд, <i>J</i> =7,4, 2,1 Гц, 1H), 7,30 (дд, <i>J</i> =8,2, 2,6 Гц, 1H), 3,31-3,30 (м, 1H), 3,24 (дк, <i>J</i> =13,8, 6,9 Гц, 1H), 2,16-2,02 (м, 3H), 1,96-1,88 (м, 5H), 1,32 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H)

#### Пример 538

Синтез *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(пиримидин-2-ил)пиримидин-5-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамида

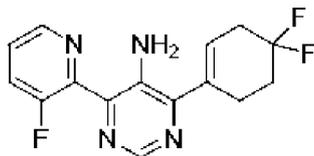


Стадия 1. Получение 4-хлор-6-(3-фторпиримидин-2-ил)пиримидин-5-амина



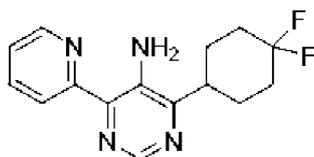
К раствору 5-амино-4,6-дихлорпиримидина (0,50 г, 3,0 ммоль) в *N, N*-диметилформамиде (24 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,2 г, 0,18 ммоль), йодид меди (I) (0,058 г, 0,30 ммоль) и 3-фтор-2-(трибутилстаннил)пиридин (0,82 г, 2,1 ммоль). После перемешивания смеси в атмосфере азота при 100°C в течение 3 ч смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (15 мл) промывали 1 М раствором хлористоводородной кислоты (2 × 20 мл) и соевым раствором (20 мл) и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-95% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,19 г, выход 27%): МС (ИЭР+)  $m/z$  225,2 (M+1), 227,2 (M+1).

Стадия 2. Получение 4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-6-(3-фторпиридин-2-ил)пиримидин-5-амина



К 4-хлор-6-(3-фторпиридин-2-ил)пиримидин-5-амину (0,17 г, 0,77 ммоль) добавляли 1,4-диоксан (4,6 мл) и воду (0,51 мл), и смесь обрызгивали азотом в течение 10 мин. К смеси добавляли 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,28 г, 1,2 ммоль), карбонат калия (0,32 г, 2,3 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II), комплекс с дихлорметаном (0,063 г, 0,077 ммоль), и раствор обрызгивали азотом в течение 2 мин. Колбу герметично закрывали в атмосфере азота и нагревали до 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разводили этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 50 мл), водой (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя с помощью 5-95% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,16 г, выход 66%): МС (ИЭР+)  $m/z$  307,4 (M+1).

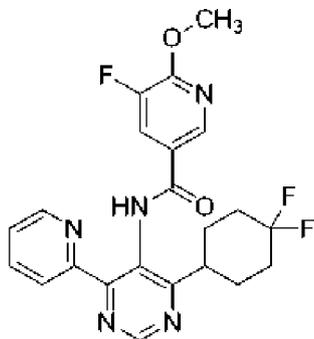
Стадия 3. Получение 4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-амина



Смесь 4-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-амина (0,16 г, 0,51 ммоль) в метаноле (2,5 мл) и этилацетате (2,5 мл) дегазировали азотом в течение

10 минут. К реакционной смеси добавляли 10% палладий на углеродном носителе (0,54 г), формиат аммония (0,64 г, 10 ммоль) и уксусную кислоту (0,087 мл, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 1 часа и оставляли перемешиваться при 45°C в течение 24 ч. Смесь разводили этилацетатом (30 мл), фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали *в вакууме*. Очисткой с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 5-50% этилацетата в гептане, а затем 0-25% метанола в этилацетате, получали указанное в заголовке соединение в виде почти белого твердого вещества (0,11 г, выход 69%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,72 (дт, *J*=4,9, 0,8 Гц, 1H), 8,56 (д, *J*=8,1 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,01 (тд, *J*=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,50-7,47 (м, 1H), 7,45 (д, *J*=10,1 Гц, 2H), 3,21-3,15 (м, 1H), 2,20-2,13 (м, 2H), 2,10-1,91 (м, 4H), 1,84-1,74 (м, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 291,2 (M+1).

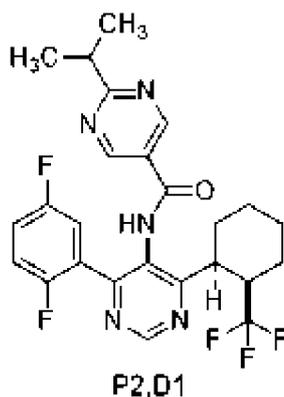
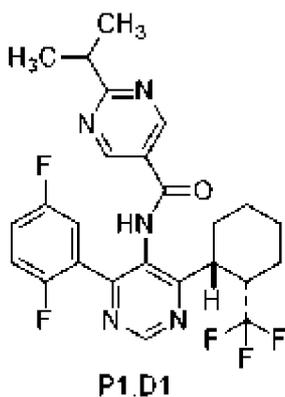
Стадия 4. Получение *N*-(4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(пиридин-2-ил)пиримидин-5-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамида



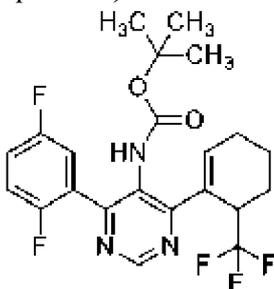
К смеси 4-(4,4-дифторциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-амина (0,10 г, 0,35 ммоль), 5-фтор-6-метоксиникотиновой кислоты (0,091 г, 0,53 ммоль) и 2-хлор-1-метилпиридиния йодида (0,27 г, 1,1 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (0,37 мл, 2,1 ммоль) добавляли безводный тетрагидрофуран (3,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 68°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили метанолом (5 мл) и 1 М гидроксидом натрия (2 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин, затем ее разводили этилацетатом (20 мл). Органический слой промывали насыщенным раствором хлорида аммония (2 × 30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-80% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,12 г, выход 71%): <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц; ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,69 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,57-8,55 (м, 2H), 8,10-8,06 (м, 2H), 7,99 (тд, *J*=7,8, 1,7 Гц, 1H), 7,48 (ддд, *J*=7,5, 4,8, 0,9 Гц, 1H), 4,04 (с, 3H), 3,24-3,19 (м, 1H), 2,15-2,11 (м, 2H), 2,02-1,84 (м, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 444,2 (M+1).

Пример 539 и 540

Синтез *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(син-2-(трифторметил)циклогексил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида **P1,D1/P2,D1**

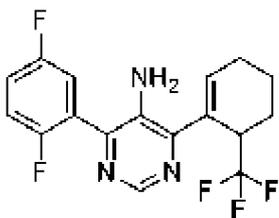


Стадия 1. Получение *трет*-бутил(4-(2,5-дифторфенил)-6-(6-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил)пиримидин-5-ил)карбамата



Смесь *трет*-бутил-*N*-[4-хлор-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил]карбамата (0,25 г, 0,72 ммоль) в 1,4-диоксане (4,5 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли 4-метил-*N*-[(*Z*)-[2-(трифторметил)циклогексилиден]амино]бензолсульфонамид (0,36 г, 1,1 ммоль), трис(дипалладий)дипалладий (0) (0,066 г, 0,072 ммоль), трициклогексилфосфина тетрафторборат (0,053 г, 0,14 ммоль) и *трет*-бутоксид лития (0,17 г, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили водой (30 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-60% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (0,14 г, выход 42%): МС (ИЭР+)  $m/z$  456,4 (M+1).

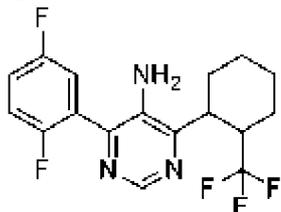
Стадия 2. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-6-(6-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил)пиримидин-5-амина



К *трет*-бутил(4-(2,5-дифторфенил)-6-(2-(трифторметил)циклогексил)пиримидин-5-ил)карбамату (0,14 г, 0,30 ммоль) добавляли 4,0 М хлористоводородную кислоту в

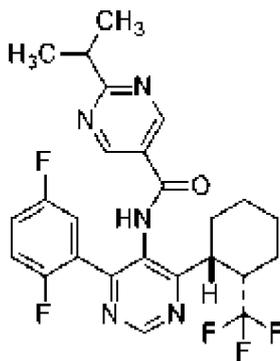
безводном диоксане (1,5 мл, 6,1 ммоль) и 1,4-диоксане (1,2 мл), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили в насыщенном карбонате калия (15 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Полученный остаток использовали как есть на следующей стадии (0,11 г, колич. выход): МС (ИЭР+)  $m/z$  356,2 (M+1).

Стадия 3. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-6-(2-(трифторметил)циклогексил)пиримидин-5-амина



Смесь 4-(2,5-дифторфенил)-6-(6-(трифторметил)циклогекс-1-ен-1-ил)пиримидин-5-амина (0,11 г, 0,30 ммоль) в этаноле (5,0 мл) и уксусной кислоте (2,0 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли формиат аммония (0,19 г, 3,0 ммоль) и 10% гидроксид палладия (0,047 г, 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили в этилацетате (25 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали бикарбонатом натрия (15 мл) и солевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали *в вакууме*. Полученный остаток использовали как есть на следующей стадии (0,11 г, выход 99%): МС (ИЭР+)  $m/z$  358,4 (M+1).

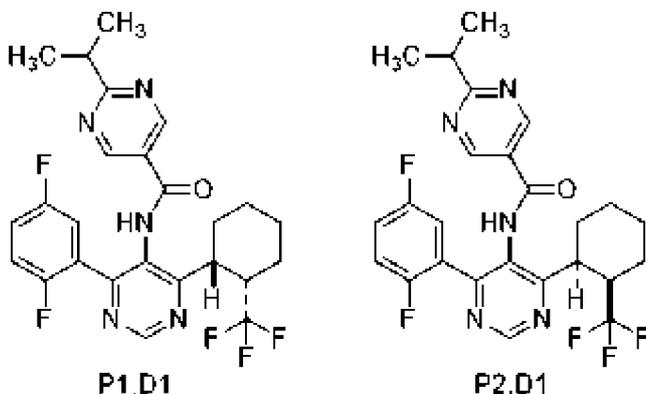
Стадия 4. Получение *rac*-N-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(2-(трифторметил)циклогексил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-6-(2-(трифторметил)циклогексил)пиримидин-5-амина (0,11 г, 0,30 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (3,0 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,31 мл, 1,8 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,23 г, 0,89 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,074 г, 0,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 8 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды к реакционной смеси добавляли метанол (3 мл) и 10 М гидроксид натрия (1 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в

течение 10 минут. Реакционную смесь разводили этилацетатом (10 мл), и органическую фазу промывали 1 М гидроксидом натрия (20 мл) и насыщенным хлоридом аммония (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-90% этилацетата в гептане. Дальнейшей очисткой с помощью обращенно-фазной хроматографии с использованием градиента 10-95% ацетонитрила в воде в качестве элюента получали одиночный диастереомер в виде бесцветного твердого вещества (0,064 г, выход 41%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,63 (д,  $J=0,5$  Гц, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,98 (с, 2H), 7,41-7,32 (м, 3H), 3,78-3,68 (м, 1H), 3,20 (7,  $J=6,9$  Гц, 1H), 2,91-2,81 (м, 1H), 2,47-2,40 (м, 1H), 2,09-1,92 (м, 2H), 1,84-1,67 (м, 3H), 1,52-1,39 (м, 2H), 1,29 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  506,3 (M+1).

Стадия 5. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(2-(трифторметил)циклогексил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида **P1,D1/P2,D1**

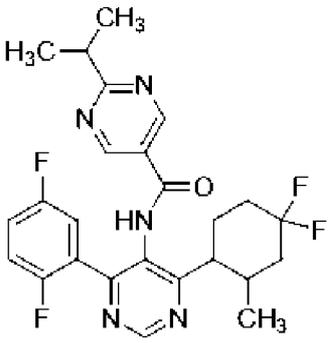
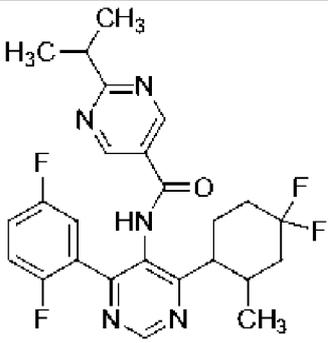


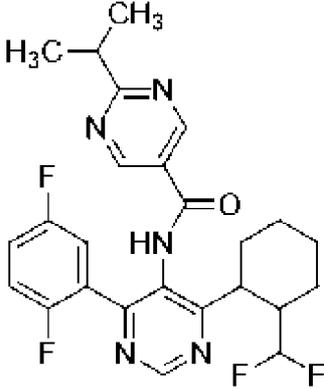
*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-6-(2-(трифторметил)циклогексил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида (0,050 г, 0,099 ммоль) очищали с помощью хиральной СФХ (колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 25% этанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии, с получением пика 1 (время удерживания=0,779 мин) в виде бесцветного твердого вещества (0,025 г, выход 24%, э. и. 99%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,59 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 7,40-7,32 (м, 3H), 3,81-3,67 (м, 1H), 3,20 (тд,  $J=6,8, 13,6$  Гц, 1H), 2,94-2,76 (м, 1H), 2,10-1,64 (м, 6H), 1,52-1,41 (м, 2H), 1,29 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  506,3 (M+1).

Пик 2 (время удерживания=1,118 мин) получали бесцветное твердое вещество (0,030 г, выход 29%, э. и. 95%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,62-10,57 (м, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 7,35 (дд,  $J=5,6, 8,0$  Гц, 3H), 3,79-3,67 (м, 1H), 3,24-3,16 (м, 1H), 2,93-2,77 (м, 1H), 2,15-1,61 (м, 6H), 1,52-1,39 (м, 2H), 1,29 (д,  $J=6,8$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  506,3 (M+1).

Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

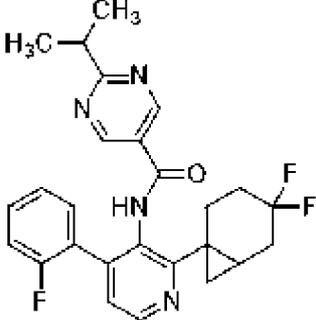
№	Структура	Количество	МС	$^1\text{H}$ ЯМР
---	-----------	------------	----	------------------

примера	Название		(ИЭР+) <i>m/z</i>	
541	 <p data-bbox="359 629 730 987"><i>N</i>-(4-(4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P1</p>	0,0070 г 6,1%	488,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,71 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,00 (с, 2H), 7,41-7,36 (м, 3H), 3,22 (дк, $J=13,8, 6,9$ Гц, 1H), 2,96-2,89 (м, 1H), 2,29-2,19 (м, 1H), 2,14-2,06 (м, 2H), 1,97-1,66 (м, 4H), 1,29 (д, $J=6,9$ Гц, 6H), 0,66 (д, $J=6,2$ Гц, 3H)
542	 <p data-bbox="359 1379 730 1738"><i>N</i>-(4-(4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P2</p>	0,015 г 13%	488,3 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,66 (с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,98 (с, 2H), 7,41-7,32 (м, 3H), 3,52 (с, 1H), 3,20 (дквинтет, $J=13,8, 6,9$ Гц, 1H), 2,36-1,83 (м, 7H), 1,29 (д, $J=6,9$ Гц, 6H), 0,76 (д, $J=6,7$ Гц, 3H)

543	 <p style="text-align: center;">N-(4-(2-(difluорметил)циклогексил)-6-(2,5-дифторфенил)пиримидин-5-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,034 г 30%	488,3 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,63 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,98 (с, 2H), 7,41-7,32 (м, 3H), 6,07 (тд, <i>J</i> =56,6, 5,6 Гц, 1H), 3,62 (с, 1H), 3,20 (дквинтет, <i>J</i> =13,8, 6,9 Гц, 1H), 2,40-2,23 (м, 2H), 2,08-2,01 (м, 1H), 1,71-1,64 (м, 3H), 1,60-1,55 (м, 1H), 1,45-1,39 (м, 2H), 1,29 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H)
-----	---	----------------	----------------	--

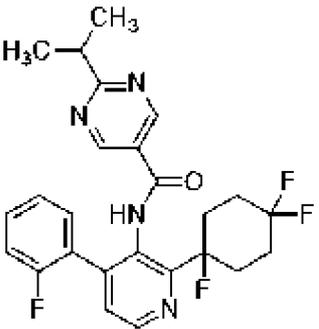
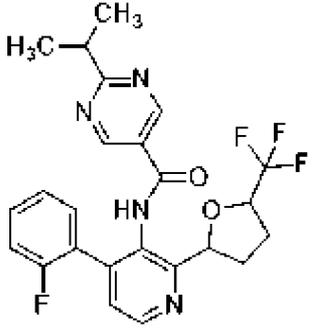
## Пример 544

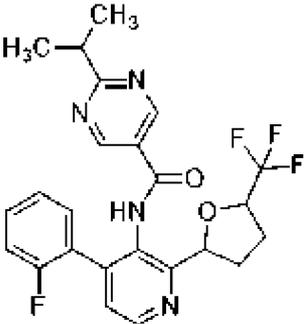
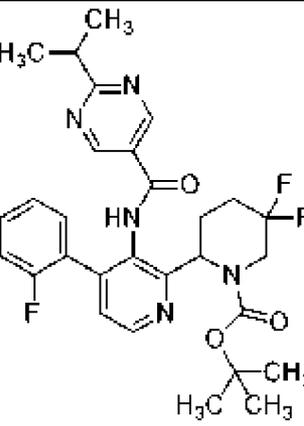
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

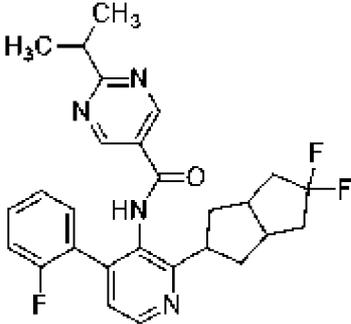
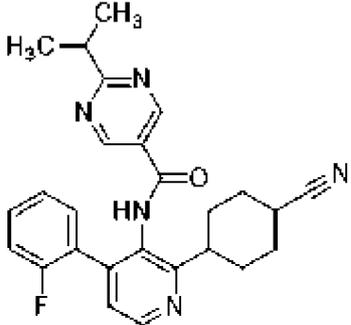
№ примера	Структура	Количество Выход	МС (ИЭР+ ) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР
544	 <p style="text-align: center;">N-(2-(4,4-дифторбицикло[4.1.0]гептан-1-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,030 г 11%	467,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,13 (с, 1H), 8,91 (с, 2H), 8,55 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,41-7,38 (м, 3H), 7,29 (т, <i>J</i> =9,4 Гц, 1H), 7,21 (т, <i>J</i> =7,0 Гц, 1H), 3,18 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 2,37-2,29 (м, 1H), 2,24-2,11 (м, 2H), 2,09-1,95 (м, 1H), 1,84-1,73 (м, 2H), 1,55-1,48 (м, 1H), 1,27 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H), 1,23-1,19 (м, 1H), 0,89 (т, <i>J</i> =5,6 Гц, 1H)

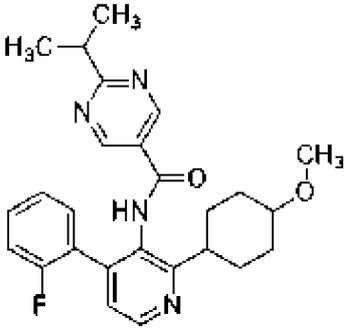
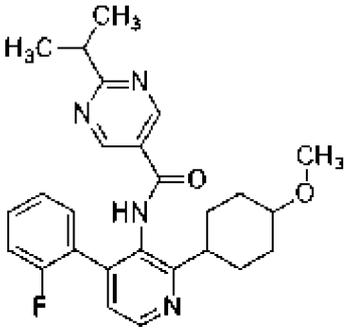
## Пример 545-568

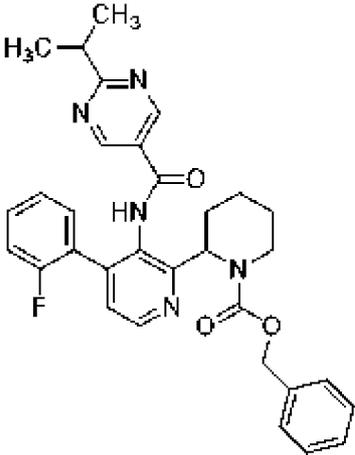
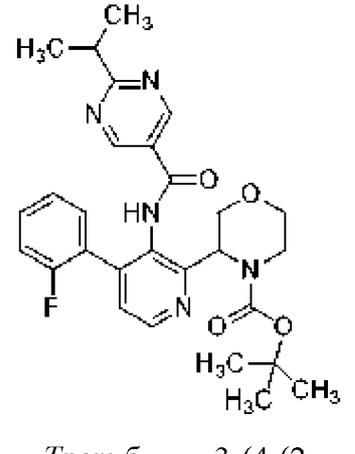
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

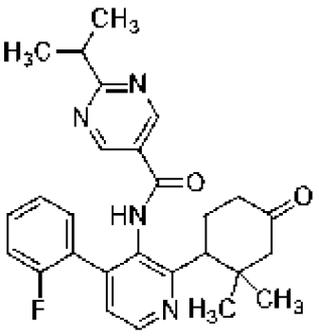
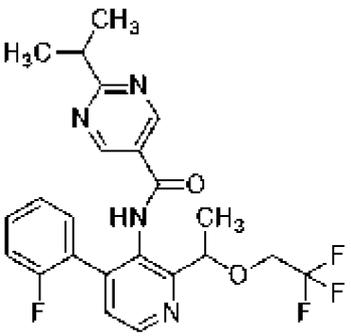
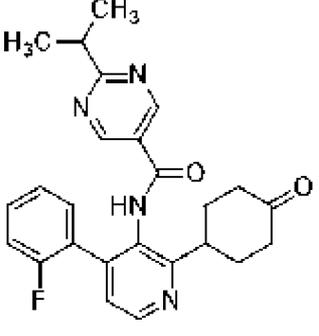
№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР; <sup>19</sup> F ЯМР
545	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(1,4,4-трифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,023 г 8%	473,6 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,28 (с, 1H), 8,86 (с, 2H), 8,65 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,53 (д, <i>J</i> =4,7 Гц, 1H), 7,44-7,38 (м, 2H), 7,30 (т, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 3,17 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 2,33-2,07 (м, 8H), 1,26 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ -90,9, -102,5, -114,9, -165,9
546	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид D1</p>	0,069 г 28%	475,6 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,45 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 8,67 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,48 (д, <i>J</i> =4,7 Гц, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,30 (т, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 1H), 5,50 (т, <i>J</i> =6,4 Гц, 1H), 4,80-4,71 (м, 1H), 3,18 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 2,49-2,40 (м, 1H), 2,37-2,21 (м, 2H), 2,11-2,02 (м, 1H),

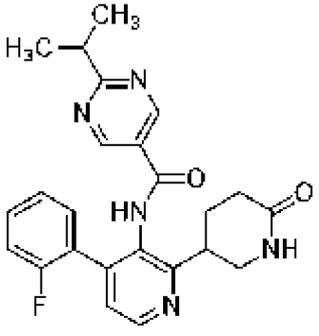
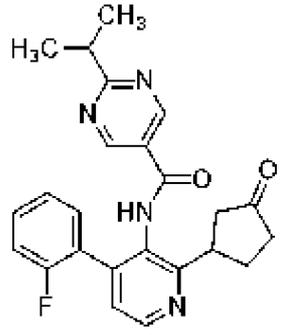
				1,27 (д, $J=6,9$ Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -77,0, -115,0
547	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(5-(трифторметил)тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид D2</p>	0,007 г 3%	475,6 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,46 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,69 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,49-7,48 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 3H), 7,32-7,22 (м, 2H), 5,34 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,49 (дк, $J=13,2, 6,7$ Гц, 1H), 3,18 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,46-2,42 (м, 1H), 2,36-2,27 (м, 1H), 2,25-2,19 (м, 2H), 1,27 (д, $J=6,9$ Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -76,4, -115,0
548	 <p><i>трет</i>-бутил-5,5-дифтор-2-(4-(2-фторфенил)-3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат</p>	0,418 г 96%	556,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,38-10,24 (м, 1H), 8,90 (с, 2H), 8,63 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,50-7,49 (м, 1H), 7,45-7,36 (м, 2H), 7,30 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H), 5,78-5,48 (м, 1H), 4,21-4,01 (м, 1H), 3,41-3,25 (м, 1H), 3,16 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,70-1,94 (м, 4H), 1,25 (д, $J=6,9$ Гц,

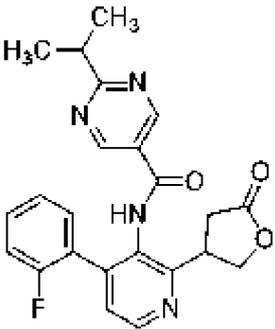
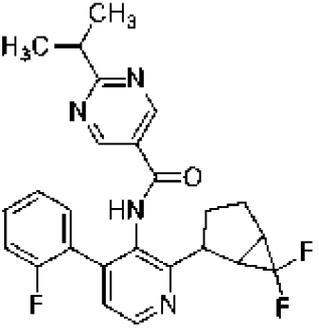
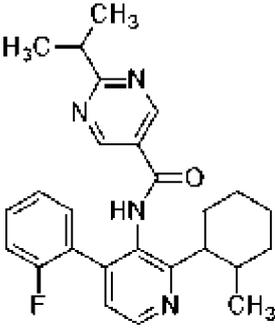
549	 <p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтороктагидропентален-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид dr=1 : 2</p>	0,055 г 55%	481,2 (M+1)	6H), 1,18 (с, 9H) (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , dr=1 : 2) δ 10,31 (с, 2H), 10,28 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,91 (д, <i>J</i> =6,1 Гц, 4H), 8,61 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,59 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 2H), 7,44-7,20 (м, 15H), 3,78-3,69 (м, 2H), 3,45 (тт, <i>J</i> =11,8, 6,0 Гц, 1H), 3,18 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 2H), 3,18 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 2,84-2,75 (м, 4H), 2,67-2,60 (м, 2H), 2,33-1,90 (м, 15H), 1,82-1,69 (м, 9H), 1,27 (дд, <i>J</i> =6,9, 1,7 Гц, 18H); (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ - 90,2 (д, <i>J</i> =225 Гц), - 92,3 (д, <i>J</i> =225 Гц), - 95,2 (д, <i>J</i> =224 Гц), - 96,4 (д, <i>J</i> =224 Гц), - 114,9, -115,0
550	 <p><i>N</i>-(2-(4-цианоциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,165 г 69%	444,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , dr=1 : 1) δ 10,31 (с, 2H), 8,92 (с, 4H), 8,65 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,59 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,44-7,21 (м, 10H), 3,24-3,12 (м, 4H), 3,08-3,02 (м, 2H), 1,99-1,58 (м,

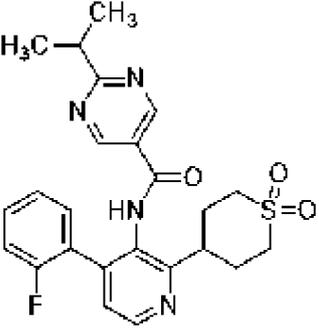
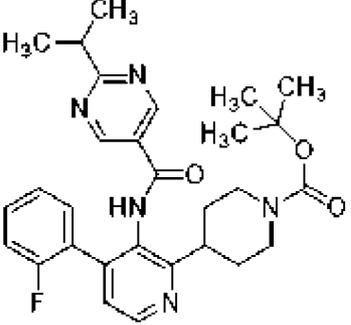
	ил)-2- изопропилпиримидин-5- карбоксамид dr=1 : 1			16H), 1,28 (дд, $J=6,9$ , 3,4 Гц, 12H); (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ - 114,9, -115
551	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(4- метоксициклогексил)пирид ин-3-ил)-2- изопропилпиримидин-5- карбоксамид D1</p>	0,031 г 13%	449,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,29 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,59 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 2H), 7,32-7,20 (м, 3H), 3,43 (с, 1H), 3,24 (с, 3H), 3,18 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,07- 3,00 (м, 1H), 1,96- 1,93 (м, 4H), 1,50- 1,38 (м, 4H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ - 114,9
552	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(4- метоксициклогексил)пирид ин-3-ил)-2- изопропилпиримидин-5- карбоксамид D2</p>	0,050 г 21%	449,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,30 (с, 1H), 8,91 (с, 2H), 8,58 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,43-7,33 (м, 2H), 7,32-7,26 (м, 2H), 7,22 (тд, $J=7,5$ , 1,0 Гц, 1H), 3,24-3,22 (м, 3H), 3,22-3,13 (м, 2H), 2,98 (тт, $J=11,5$ , 3,4 Гц, 1H), 2,10-2,06 (м, 2H), 1,82-1,64 (м, 4H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 6H), 1,24-1,13 (м, 2H); (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -115,0

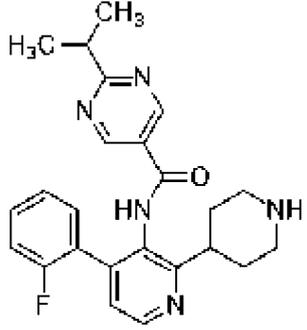
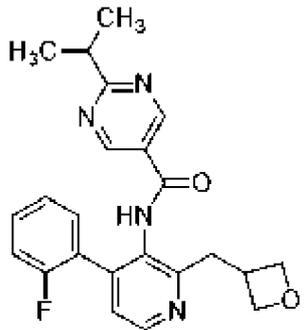
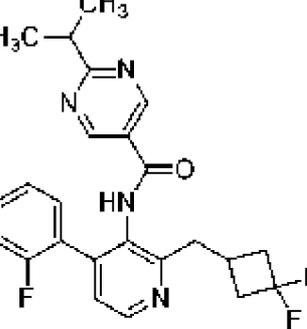
553	 <p>Бензил-2-(4-(2-фторфенил)-3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат</p>	0,318 г 107%	554,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , присутствуют ротамеры) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 8,89 (с, 2H), 8,58 (с, 1H), 7,41-7,18 (м, 10H), 5,66 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 3,93 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,56-3,45 (м, 1H), 3,17 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,13-2,07 (м, 1H), 1,81-1,66 (м, 3H), 1,56-1,51 (м, 1H), 1,46-1,41 (м, 1H), 1,26 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
554	 <p><i>Трет</i>-бутил-3-(4-(2-фторфенил)-3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)морфолин-4-карбоксилат</p>	0,249 г 88%	522,3 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,44-10,17 (м, 0,3H), 8,88 (с, 2H), 8,58 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 3H), 7,30 (т, $J=9,4$ Гц, 1H), 7,23 (тд, $J=7,5, 0,9$ Гц, 1H), 5,36-5,16 (м, 1H), 4,24-4,09 (м, 1H), 3,90-3,73 (м, 3H), 3,68-3,64 (м, 1H), 3,47-3,40 (м, 1H), 3,17 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,34-1,26 (м, 15H)

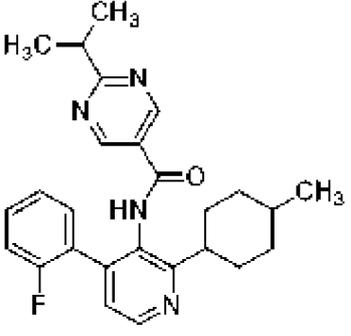
555	 <p>(2-(2,2-диметил-4-оксоциклогексил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,023 г 3%	461,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,58-10,25 (м, 1H), 8,93 (с, 2H), 8,62 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,45- 7,21 (м, 5H), 3,67- 3,39 (м, 1H), 3,24- 3,13 (м, 1H), 2,45- 2,19 (м, 5H), 2,01- 1,97 (м, 1H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H), 0,91 (с, 3H), 0,81-0,77 (м, 3H)
556	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(1-(2,2,2-трифторэтокси)этил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,087 г 70%	463,7 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,38 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,72 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,49 (дд, <i>J</i> =4,9, 0,7 Гц, 1H), 7,47-7,37 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,25 (тд, <i>J</i> =7,5, 1,0 Гц, 1H), 5,08 (q, <i>J</i> =6,3 Гц, 1H), 3,98- 3,77 (м, 2H), 3,18 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 1,49 (д, <i>J</i> =6,4 Гц, 3H), 1,27 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H)
557	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(4-</p>	0,078 г 67%	433,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,39 (с, 1H), 8,96 (с, 2H), 8,60 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 3H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,24 (тд, <i>J</i> =7,5, 1,1 Гц, 1H), 3,58-3,51 (м, 1H), 3,19 (септ,

	оксоциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид			$J=7,0$ Гц, 1H), 2,59-2,50 (м, 2H), 2,28 (д, $J=14,3$ Гц, 2H), 2,08-1,98 (м, 4H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
558	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(6-оксопиперидин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,034 г 15%	434,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,39 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 8,62 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,44-7,35 (м, 3H), 7,32-7,22 (м, 2H), 3,48-3,39 (м, 2H), 3,30-3,29 (м, 1H), 3,18 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,26 (т, $J=3,5$ Гц, 2H), 2,14-2,07 (м, 1H), 1,91-1,87 (м, 1H), 1,27 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
559	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(3-оксоциклопентил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,143 г 63%	419,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,61 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 3H), 7,32-7,22 (м, 2H), 3,94 (дт, $J=12,7, 6,0$ Гц, 1H), 3,18 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,59-2,47 (м, 2H), 2,34-2,17 (м, 3H), 2,13-2,04 (м, 1H), 1,27 (д, $J=6,9$ Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -114,9

560	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(5-оксотетрагидрофуран-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,016 г 9%	421,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,39 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,65 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,39-7,24 (м, 3H), 4,59 (т, <i>J</i> =8,1 Гц, 1H), 4,34-4,30 (м, 1H), 4,29-4,22 (м, 1H), 3,24-3,14 (м, 1H), 2,88 (дд, <i>J</i> =17,1, 8,7 Гц, 1H), 2,77 (дд, <i>J</i> =17,2, 5,6 Гц, 1H), 1,27 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H)
561	 <p><i>N</i>-(2-(6,6-дифторбицикло[3.1.0]гексан-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,020 г 11%	453,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,40 (с, 1H), 8,91 (с, 2H), 8,67 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,45-7,39 (м, 3H), 7,31-7,22 (м, 2H), 6,33-6,29 (м, 1H), 5,86-5,84 (м, 1H), 3,85 (с, 1H), 3,17 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 2,47-2,28 (м, 2H), 2,28-2,14 (м, 1H), 1,94-1,89 (м, 1H), 1,27 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H)
562	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(2-метилциклогексил)пиридин</p>	0,036 г 15%	433,3 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,29 (с, 1H), 8,90 (с, 2H), 8,60 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,31-7,26 (м, 2H), 7,24-7,20 (м, 1H), 3,18 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 2,67-2,61 (м, 1H), 2,01-1,90 (м,

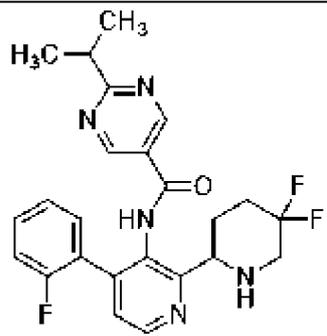
	-3-ил)-2- изопропилпиримидин-5- карбоксамид			1H), 1,74 (дт, $J=25,8$ , 13,6 Гц, 4H), 1,56- 1,42 (м, 1H), 1,38- 1,17 (м, 8H), 1,02 (q, $J=12,1$ Гц, 1H), 0,60- 0,59 (м, 3H)
563	 <p><i>N</i>-(2-(1,1- диоксидотетрагидро-2H- тиопиран-4-ил)-4-(2- фторфенил)пиридин-3-ил)- 2-изопропилпиримидин-5- карбоксамид</p>	0,051 г 40%	469,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,33 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 8,63 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,46-7,40 (м, 1H), 7,39-7,28 (м, 3H), 7,24 (тд, $J=7,5$ , 1,1 Гц, 1H), 3,46-3,34 (м, 3H), 3,20 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,11 (т, $J=12,4$ Гц, 2H), 2,33 (q, $J=12,6$ Гц, 2H), 2,07 (д, $J=14,3$ Гц, 2H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
564	 <p><i>Трет</i>-бутил-4-(4-(2- фторфенил)-3-(2- изопропилпиримидин-5- карбоксамидо)пиридин-2- ил)пиперидин-1- карбоксилат</p>	0,251 г 90%	520,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,33 (с, 1H), 8,92 (с, 2H), 8,60 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,44-7,21 (м, 5H), 4,04 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 3,23-3,15 (м, 2H), 2,84-2,73 (м, 2H), 1,70 (дд, $J=0,7$ , 0,3 Гц, 4H), 1,41 (с, 9H), 1,27 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)

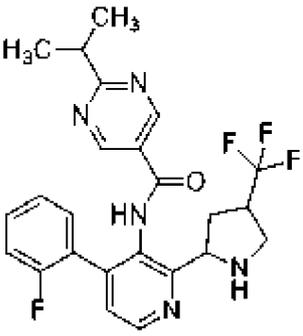
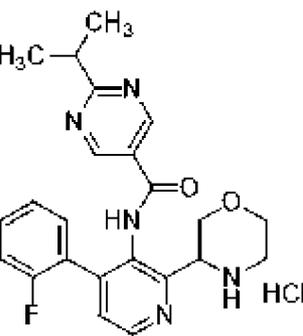
565	 <p><i>Трет</i>-бутил-4-(4-(2-фторфенил)-3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат</p>	0,138 г 61%	420,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,55 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,62 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,43-7,35 (м, 3H), 7,31-7,26 (м, 1H), 7,22 (тд, <i>J</i> =7,5, 1,1 Гц, 1H), 3,32-3,13 (м, 4H), 2,86-2,83 (м, 2H), 1,97 (q, <i>J</i> =11,5 Гц, 2H), 1,81 (д, <i>J</i> =13,2 Гц, 2H), 1,27 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H)
566	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(оксетан-3-илметил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,034 г 21%	407,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,34 (с, 1H), 8,96 (с, 2H), 8,53 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,38-7,34 (м, 2H), 7,29 (т, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 7,25-7,22 (м, 1H), 4,71 (дд, <i>J</i> =7,8, 5,9 Гц, 2H), 4,36 (т, <i>J</i> =6,2 Гц, 2H), 3,48 (с, 1H), 3,26-3,12 (м, 3H), 1,27 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H)
567	 <p><i>N</i>-(2-((3,3-дифторциклобутил)метил)-4-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-3-ил)-2-фторфенил</p>	0,067 г 38%	441,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,34 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,58 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 7,44-7,34 (м, 3H), 7,31-7,29 (м, 1H), 7,24 (тд, <i>J</i> =7,5, 0,9 Гц, 1H), 3,18 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 3,04 (д, <i>J</i> =6,0 Гц,

	4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид			2H), 2,73-2,61 (м, 3H), 2,41-2,27 (м, 2H), 1,27 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
568	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(4-метилциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид dr=2 : 1</p>	0,124 г 53%	434,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ , dr=2 : 1) $\delta$ 10,30 (с, 3H), 8,92 (с, 6H), 8,61 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,58 (д, $J=4,9$ Гц, 2H), 7,42-7,34 (м, 6H), 7,30-7,27 (м, 6H), 7,25-7,20 (м, 3H), 3,18 (септ, $J=6,9$ Гц, 3H), 3,04-2,90 (м, 3H), 1,90-1,36 (м, 24H), 1,27 (д, $J=6,9$ Гц, 18H), 1,08-0,91 (м, 6H), 0,87 (д, $J=6,5$ Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -114,9, -115,0

## Пример 569-571

Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

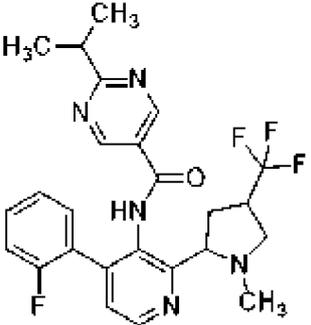
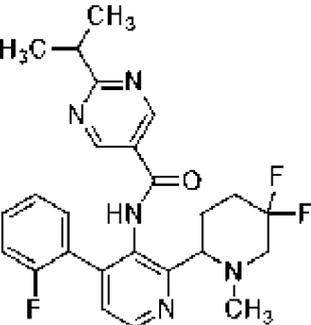
№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) $m/z$	$^1\text{H}$ ЯМР; $^{19}\text{F}$ ЯМР
569	 <p><i>N</i>-(2-(5,5-</p>	0,328 г 98%	456,0 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,81 (с, 1H), 9,05 (с, 2H), 8,77 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=4,9, 0,9$ Гц, 1H), 7,46-7,41 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 4,84

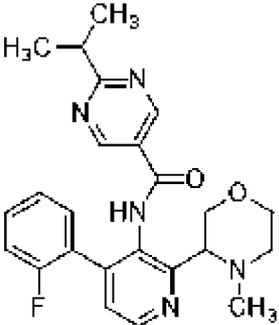
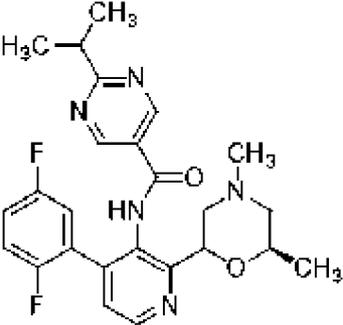
	дифторпиперидин-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид			(д, $J=10,7$ Гц, 1H), 3,72-3,58 (м, 2H), 3,25-3,11 (м, $J=6,5$ Гц, 1H), 2,40-2,27 (м, 3H), 2,01 (с, 1H), 1,32-1,22 (м, 6H); (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ - 100,0, -115,1
570	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(4-(трифторметил)пирролидин-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,212 г 87%	474,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,92 (с, 1H), 10,58 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 9,03 (с, 2H), 8,75 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,67-7,65 (м, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 7,35-7,26 (м, 2H), 5,20 (с, 1H), 3,85 (т, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,61 (дк, $J=16,0, 8,0$ Гц, 1H), 3,20 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,63-2,55 (м, 1H), 2,40-2,33 (м, 1H), 1,29 (д, $J=6,9$ Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ - 69,5, -115,0
571	 <p>соль <i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(морфолин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид и хлористоводородной</p>	0,222 г 92%	422,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,86 (с, 1H), 9,92 (с, 1H), 9,51-9,40 (м, 1H), 9,05 (с, 2H), 8,78 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=5,0, 0,9$ Гц, 1H), 7,47-7,42 (м, 2H), 7,34-7,24 (м, 2H), 4,93-4,87 (м, 1H), 4,34-4,27 (м, 1H), 3,99 (дд, $J=12,2, 1,9$ Гц, 1H), 3,80 (тд, $J=12,1, 2,1$ Гц, 1H), 3,62 (т, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,32-3,24 (м,

	кислоты			2H), 3,19 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
--	---------	--	--	--

## Пример 572-575

Аналогично тому, как описано в примере 43, используя соответствующим образом замещенные исходные материалы и промежуточные продукты, были получены следующие соединения:

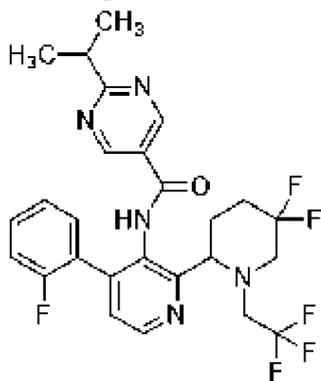
№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) $m/z$	$^1\text{H}$ ЯМР; $^{19}\text{F}$ ЯМР
572	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(1-метил-4-(трифторметил)пирролидин-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,071 г 46%	488,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,46 (с, 1H), 8,91 (с, 2H), 8,66 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,44-7,37 (м, 3H), 7,31- 7,19 (м, 2H), 3,89 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,35-3,13 (м, 3H), 2,42-2,31 (м, 2H), 2,22- 2,15 (м, 1H), 2,08 (с, 3H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ - 69,4, -115,0
573	 <p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтор-1-метилпиперидин-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,028 г 27%	470,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,59 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 8,61 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,42-7,37 (м, 3H), 7,30- 7,25 (м, 1H), 7,21 (тд, $J=7,5$ , 0,9 Гц, 1H), 3,64- 3,62 (м, 1H), 3,28-3,13 (м, 2H), 2,59-2,50 (м, 1H), 2,17-2,09 (м, 1H), 2,00- 1,85 (м, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,27 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)

574	 <p data-bbox="359 504 702 761"><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(4-метилморфолин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,051 г 27%	436,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,62 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,42-7,36 (м, 3H), 7,31-7,21 (м, 2H), 3,78-3,74 (м, 2H), 3,64-3,50 (м, 3H), 3,19 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 2,79 (д, <i>J</i> =11,8 Гц, 1H), 2,23 (тд, <i>J</i> =11,6, 3,0 Гц, 1H), 1,96 (с, 3H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H)
575	 <p data-bbox="359 1400 702 1758"><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-((6<i>R</i>)-4,6-диметилморфолин-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид <i>dr</i>=4,5 : 1</p>	0,045 г 60%	468,2 (M+1)	(400 МГц, CD <sub>3</sub> OD, <i>dr</i> =4,5 : 1) $\delta$ 8,99 (с, 2H), 8,98 (с, 9H), 8,68 (д, <i>J</i> =4,6 Гц, 1H), 8,67 (д, <i>J</i> =4,6 Гц, 4,5H), 7,52 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 7,49 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 4,5H), 7,26-7,14 (м, 16,5H), 5,31 (т, <i>J</i> =5,3 Гц, 4,5H), 5,01 (дд, <i>J</i> =10,4, 2,2 Гц, 1H), 4,06 (кв, <i>J</i> =6,7, 3,5 Гц, 4,5H), 3,79 (дкд, <i>J</i> =10,1, 6,5, 2,5 Гц, 1H), 3,24 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 5,5H), 2,98 (д, <i>J</i> =11,4 Гц, 1H), 2,82-2,75 (м, 10H), 2,47 (кд, <i>J</i> =12,5, 3,6 Гц, 9H), 2,38 (т, <i>J</i> =11,1 Гц, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,29 (с, 13,5H), 1,92 (т, <i>J</i> =11,0 Гц, 1H), 1,35 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 33H), 1,26 (д, <i>J</i> =6,6 Гц, 13,5H), 1,19 (д, <i>J</i> =6,3 Гц, 3H)

## Пример 576

Синтез

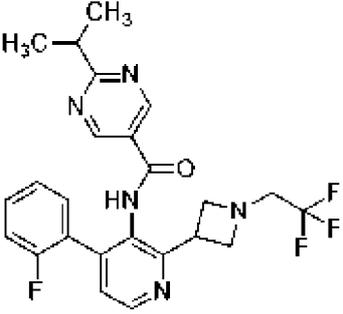
*N*-(2-(5,5-дифтор-1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



К смеси *N*-(2-(5,5-дифторпиперидин-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,063 г, 0,14 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1,4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,24 мл, 1,38 ммоль) и 2,2,2-трифторэтилтрифторметансульфонат (0,10 мл, 0,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию смесь развели этилацетатом (75 мл), промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ, элюируя градиентом 15-90% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,026 г, выход 35%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,40 (с, 1H), 8,89 (с, 2H), 8,68 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,47-7,36 (м, 3H), 7,33-7,22 (м, 2H), 4,31-4,30 (м, 1H), 3,81 (к, *J*=12,7 Гц, 1H), 3,24-3,08 (м, 3H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,29-2,15 (м, 1H), 2,07-1,92 (м, 3H), 1,27 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -69,2, -98,6, -114,9; МС (ИЭР+) *m/z* 538,2 (M+1).

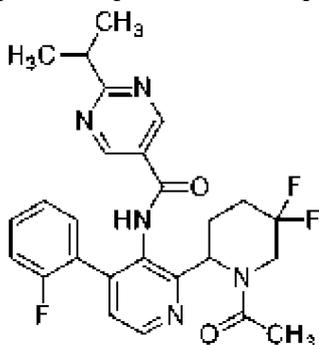
## Пример 577

Аналогично тому, как описано в примере 576, используя соответствующим образом замещенные исходные материалы и промежуточные продукты, были получены следующие соединения:

№ примера	Структура	Количество Выход	МС (ИЭР+) $m/z$	$^1\text{H}$ ЯМР; $^{19}\text{F}$ ЯМР
577	 <p><i>N</i>-(4-(2-фторфенил)-2-(1-(2,2,2-трифторэтил)азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,023 г 42%	474,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,27 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,65 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 7,46-7,39 (м, 2H), 7,37- 7,22 (м, 3H), 4,10 (квинтет, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,70 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,56 (с, 2H), 3,24-3,15 (м, 3H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ - 69,7, -115,0

## Пример 578

Синтез *N*-(2-(1-ацетил-5,5-дифторпиперидин-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

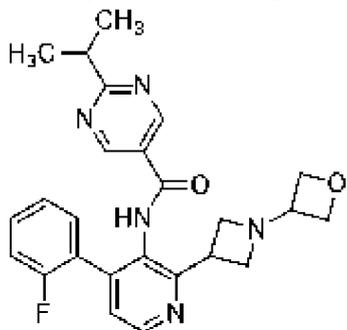


К смеси *N*-(2-(5,5-дифторпиперидин-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,063 г, 0,14 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1,4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,24 мл, 1,4 ммоль) и ацетилхлорид (0,01 мл, 0,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2,5 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (75 мл) и органическую фазу промывали насыщенным хлоридом аммония (2  $\times$  25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ, элюируя градиентом 15-90% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,029 г, выход 42%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ , присутствуют ротамеры)  $\delta$  10,42 (с, 0,4H), 10,37 (с, 0,6H), 8,92 (с, 0,8H), 8,90 (с, 1,2H), 8,65 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,47-7,35 (м, 2H), 7,33-7,20 (м, 2H), 6,05 (с, 0,6H), 5,48

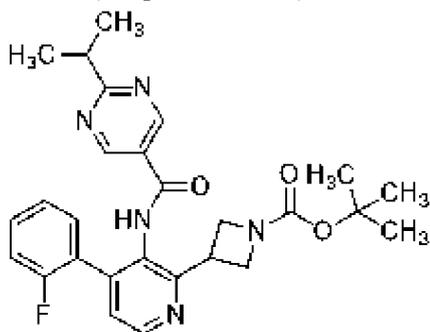
(с, 0,4H), 4,71 (т,  $J=14,4$  Гц, 0,4H), 4,08 (т,  $J=12,9$  Гц, 0,6H), 3,89 (ддд,  $J=34,0, 13,9, 3,8$  Гц, 0,4H), 3,71-3,56 (м, 0,6H), 3,18 (септ.,  $J=6,8$  Гц, 1H), 2,84-2,65 (м, 0,6H), 2,30-2,05 (м, 3H), 1,97-1,91 (м, 3,4H), 1,28 (дд,  $J=6,9, 1,7$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  498,2 (M+1).

#### Пример 579

Синтез *N*-(4-(2-фторфенил)-2-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



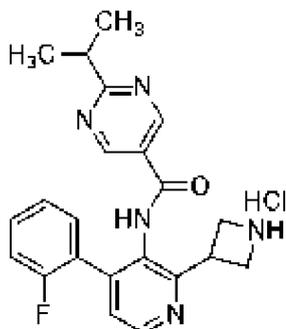
Стадия 1. Получение *трет*-бутил-3-(4-(2-фторфенил)-3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата



В сосуд, содержащий *N*-(2-хлор-4-(2-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,300 г, 0,809 ммоль), карбонат цезия (0,554 г, 1,70 ммоль), диметоксиэтановый аддукт хлорида никеля (II) (0,018 г, 0,081 ммоль), 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (0,033 г, 0,12 ммоль), (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-kN)фенил-kC]иридия (III) гексафторфосфат (0,009 г, 0,008 ммоль), 1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоновую кислоту (0,326 г, 1,62 ммоль), добавляли безводный *N,N*-диметилформамид (20,0 мл), и подкрышечное пространство промывали азотом в течение 10 секунд. Сосуд герметично закрывали и помещали перед 4 лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 24 ч. К реакционной смеси добавляли карбонат цезия (0,277 г, 0,850 ммоль), 1-(*трет*-бутоксикарбонил)азетидин-3-карбоновую кислоту (0,155 г, 0,771 ммоль) и подкрышечное пространство промывали азотом в течение 10 секунд. Сосуд герметично закрывали и помещали перед 4 лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 8 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (150 мл) и органическую фазу промывали насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл), насыщенным хлоридом аммония ( $2 \times 50$  мл), водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с

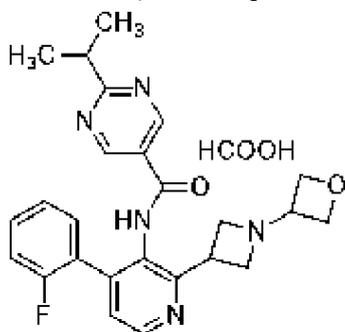
использованием градиента 15-100% этилацетата в гептане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (0,138 г, выход 35%): МС (ИЭР+)  $m/z$  492,2 (M+1).

Стадия 2. Получение соли *N*-(2-(азетидин-3-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид и хлористоводородной кислоты



К смеси *трет*-бутил-3-(4-(2-фторфенил)-3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (0,138 г, 0,347 ммоль) в безводном 1,4-диоксане (4,0 мл) добавляли 4,0 М хлористоводородную кислоту в безводном диоксане (2,0 мл, 2,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме* с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного бесцветного масла (0,161 г, количественный выход): МС (ИЭР+)  $m/z$  392,0 (M+1).

Стадия 3. Получение соли *N*-(4-(2-фторфенил)-2-(1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид и муравьиной кислоты

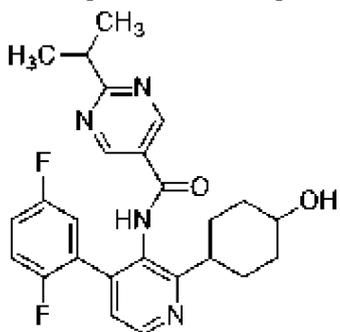


К смеси соли *N*-(2-(азетидин-3-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид и хлористоводородной кислоты (0,050 г, 0,18 ммоль) в безводном дихлорметане (2,3 мл) добавляли 3-оксетанон (0,042 г, 0,58 ммоль) и уксусную кислоту (0,035 г, 0,58 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 30 минут. К реакционной смеси добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,248 г, 1,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (75 мл) и органическую фазу промывали насыщенным бикарбонатом натрия (2 × 50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью препаративной обращенно-фазной ВЭЖХ с использованием 10-60% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в

качестве элюента, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,017 г, выход 33%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,28 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,64 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 8,15 (с, 0,18H), 7,45-7,22 (м, 5H), 4,54 (т,  $J=6,6$  Гц, 2H), 4,37 (т,  $J=5,8$  Гц, 2H), 4,06 (квинтет,  $J=7,9$  Гц, 1H), 3,70 (тт,  $J=6,6, 5,3$  Гц, 1H), 3,58 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H), 3,45-3,40 (м, 2H), 3,19 (септ.,  $J=6,9$  Гц, 1H), 1,28 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  448,2 (M+1).

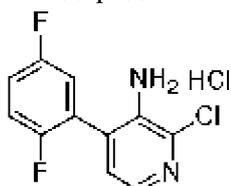
Пример 580

Синтез *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-гидроксициклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



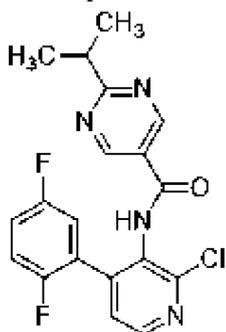
dr=2 : 1

Стадия 1. Получение соли 2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амин и хлористоводородной кислоты



К смеси *трет*-бутил(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата (6,00 г, 17,6 ммоль) в безводном дихлорметане (35,0 мл) добавляли 4,0 М хлористоводородную кислоту в безводном диоксане (44,0 мл, 176 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 1,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного красного масла (4,88 г, количественный выход): МС (ИЭР+)  $m/z$  241,2 (M+1), 243,2 (M+1).

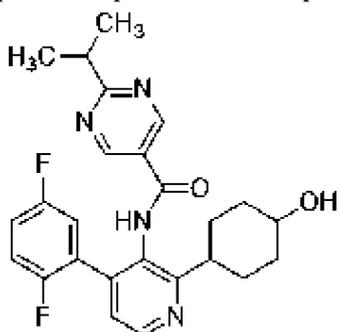
Стадия 2. Получение *N*-(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



К смеси соли 2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амин и хлористоводородной

кислоты (4,88 г, 17,6 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (176 мл) и пиридине (28,5 мл, 352 ммоль) добавляли 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (18,0 г, 70,4 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (3,51 г, 21,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 дней. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию смесь разводили метанолом (20 мл) и 5 М гидроксидом натрия (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Реакционную смесь разводили этилацетатом (300 мл) и органическую фазу промывали водой (100 мл), 1 М хлористоводородной кислотой (2 × 100 мл), насыщенным карбонатом калия (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-50% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (3,14 г, выход 46%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,99 (с, 2H), 8,47 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,33 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,15-7,04 (м, 3H), 3,29 (септ., J=6,9 Гц, 1H), 1,36 (д, J=6,9 Гц, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -116,8 (д, J=17 Гц), -120,9 (д, J=17 Гц); МС (ИЭР+) *m/z* 241,2 (M+1), 243,2 (M+1).

Стадия 3. Получение *N*-(4-(2-фторфенил)-2-(4-гидроксициклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

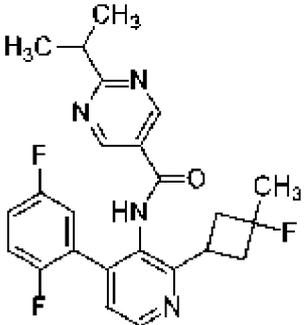
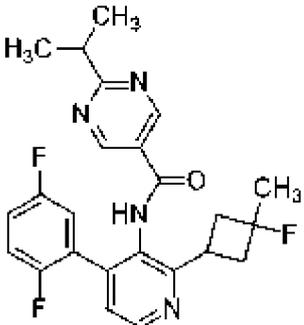


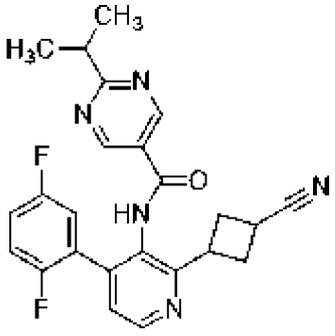
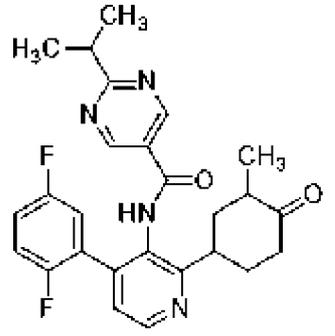
В сосуд, содержащий *N*-(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,250 г, 0,643 ммоль), карбонат цезия (0,440 г, 1,35 ммоль), диметоксиэтановый аддукт хлорида никеля (II) (0,014 г, 0,064 ммоль), 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (0,026 г, 0,097 ммоль), (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфат (0,007 г, 0,006 ммоль) и 4-гидроксициклогексанкарбоновую кислоту (0,185 г, 1,29 ммоль), добавляли безводный *N,N*-диметилформамид (16,0 мл), и подкрышечное пространство промывали азотом в течение 10 секунд. Сосуд герметично закрывали и помещали перед 4 лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (150 мл), а органическую фазу промывали насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл), водой (3 × 50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 20-100% этилацетата в гептане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,132 г, выход 46%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN, dr=2 : 1) δ 8,89 (с, 4H), 8,89 (с, 2H), 8,66 (с, 3H), 8,63 (д, J=4,9 Гц, 1H), 8,59 (д, J=4,9

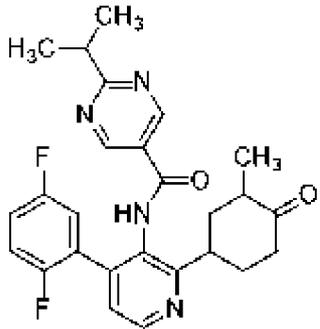
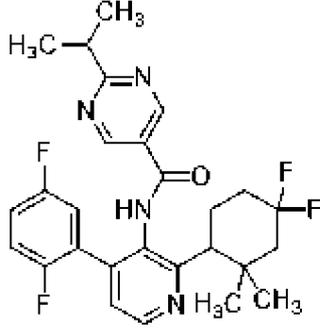
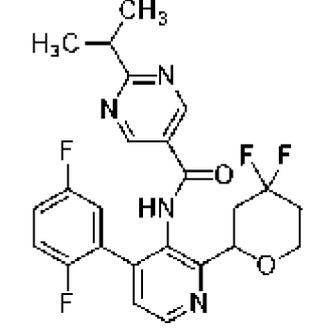
Гц, 2H), 7,26 (д,  $J=4,9$  Гц, 3H), 7,20-7,08 (м, 9H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,60-3,51 (м, 2H), 3,22 (септ.,  $J=6,9$  Гц, 3H), 3,08-2,94 (м, 3H), 2,88 (с, 2H), 2,76 (с, 1H), 2,74 (д,  $J=4,5$  Гц, 2H), 2,57 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 2,09 (кд,  $J=12,9$ , 3,8 Гц, 2H), 2,00-1,90 (м, 4H), 1,83-1,71 (м, 9H), 1,59-1,47 (м, 3H), 1,31 (д,  $J=6,9$  Гц, 18H), 1,28-1,20 (м, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  453,4 (M+1).

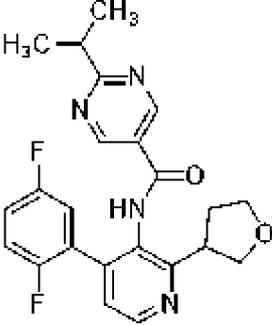
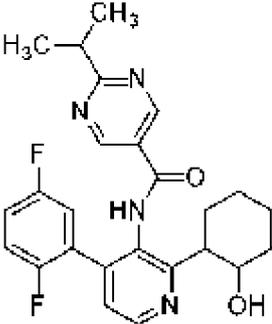
#### Пример 581-612

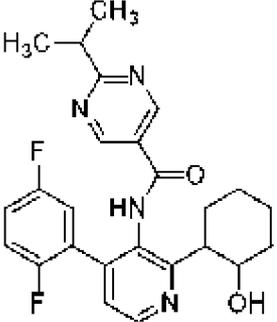
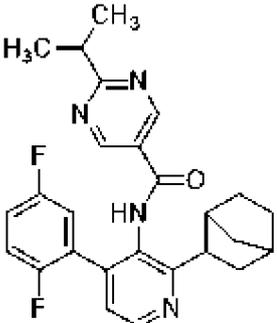
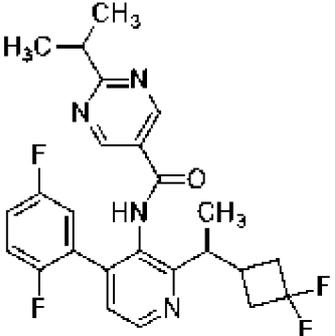
Аналогично тому, как описано в примере 580, используя соответствующим образом замещенные исходные материалы и промежуточные продукты, были получены следующие соединения:

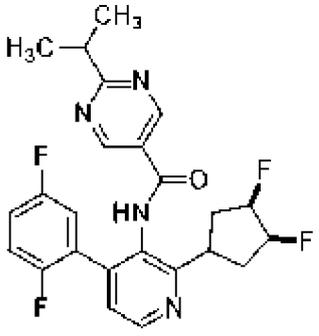
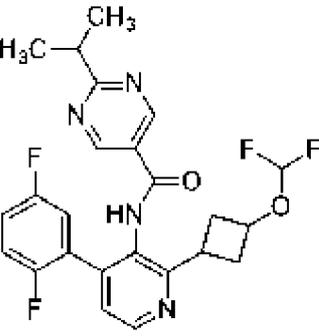
№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) $m/z$	$^1\text{H}$ ЯМР; $^{19}\text{F}$ ЯМР
581	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-фтор-3-метилциклобутил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид D1</p>	0,025 г 9%	441,4 (M+1)	(400 МГц, $\text{CD}_3\text{CN}$ ) $\delta$ 8,90 (с, 2H), 8,64 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,31 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,21-7,10 (м, 3H), 4,02 (квинтет, $J=8,5$ Гц, 1H), 3,22 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,58 (дкд, $J=19,8$ , 11,6, 10,2 Гц, 4H), 1,46 (д, $J=22,2$ Гц, 3H), 1,31 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
582	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-фтор-3-метилциклобутил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-</p>	0,038 г 13%	441,4 (M+1)	(400 МГц, $\text{CD}_3\text{CN}$ ) $\delta$ 8,91 (с, 2H), 8,67 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,31 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,19-7,10 (м, 3H), 3,44-3,35 (м, 1H), 3,23 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,77-2,66 (м, 2H), 2,46-2,39 (м, 2H), 1,51 (д, $J=22,2$ Гц, 3H), 1,31 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)

	карбоксамид D2			
583	 <p><i>N</i>-(2-(3-цианоциклобутил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид dr=3 : 1</p>	0,039 г 23%	434,3 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , dr=3 : 1) $\delta$ 10,32 (с, 4H), 8,98 (с, 2H), 8,97 (с, 6H), 8,71 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,68 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 3H), 7,43 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 4H), 7,35 (тд, <i>J</i> =9,1, 4,5 Гц, 4H), 7,26 (ддк, <i>J</i> =20,6, 8,1, 4,0 Гц, 8H), 4,16 (квинтет, <i>J</i> =8,2 Гц, 3H), 3,94 (квинтет, <i>J</i> =8,9 Гц, 1H), 3,44-3,30 (м, 4H), 3,20 (дквинтет, <i>J</i> =13,7, 6,9 Гц, 4H), 2,73-2,55 (м, 16H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 24H)
584	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-метил-4-оксоциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид D1</p>	0,063 г 21%	465,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,44 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,65 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,31-7,25 (м, 2H), 3,72-3,64 (м, 1H), 3,20 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 2,80-2,68 (м, 1H), 2,49-2,43 (м, 1H), 2,33-1,97 (м, 4H), 1,85-1,77 (м, 1H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H), 1,01 (д, <i>J</i> =6,1 Гц, 3H)

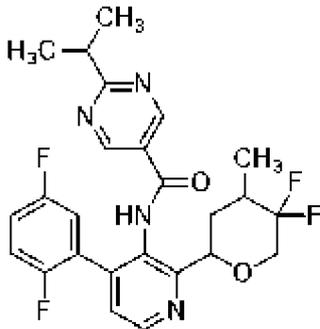
585	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-метил-4-оксоциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид D2</p>	0,101 г 34%	465,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,44 (с, 1H), 9,00 (с, 2H), 8,62 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,38 (дк, <i>J</i> =10,1, 4,8 Гц, 2H), 7,32-7,24 (м, 2H), 3,68 (тт, <i>J</i> =11,7, 3,4 Гц, 1H), 3,21 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 2,71-2,56 (м, 2H), 2,28-2,25 (м, 1H), 2,13-1,96 (м, 3H), 1,84-1,74 (м, 1H), 1,29 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H), 0,92 (д, <i>J</i> =6,5 Гц, 3H)
586	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифтор-2,2-диметилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,007 г 1%	501,3 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , присутствуют ротамеры) $\delta$ 10,56-10,22 (м, 1H), 8,93 (с, 2H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 4H), 3,24-3,04 (м, 2H), 2,29-2,13 (м, 2H), 2,01-1,70 (м, 4H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H), 0,92-0,74 (м, 6H)
587	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4,4-дифлортетрагидро-2H-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-</p>	0,087 г 36%	475,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,47 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,69 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,56 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,40-7,34 (м, 1H), 7,29 (тт, <i>J</i> =7,6, 3,8 Гц, 2H), 4,89 (д, <i>J</i> =11,2 Гц, 1H), 4,07-4,03 (м, 1H), 3,58 (тд, <i>J</i> =11,3, 3,9 Гц,

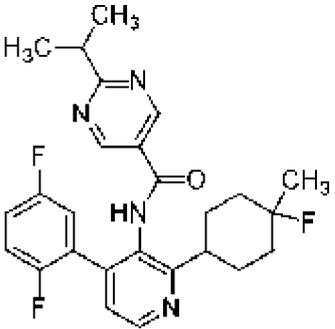
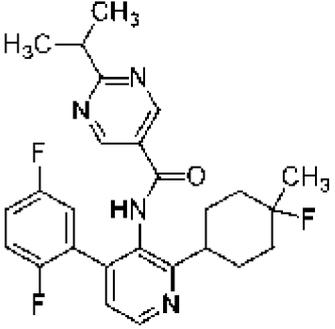
	<p>изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>			<p>1H), 3,19 (септ, <math>J=6,9</math> Гц, 1H), 2,61-2,45 (м, 1H), 2,29-2,22 (м, 1H), 2,16-2,00 (м, 2H), 1,28 (д, <math>J=6,9</math> Гц, 6H)</p>
588	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	<p>0,093 г 42%</p>	<p>425,2 (M+1)</p>	<p>(400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10,39 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,64 (д, <math>J=4,9</math> Гц, 1H), 7,41-7,33 (м, 2H), 7,26 (дтт, <math>J=13,8, 6,9, 3,5</math> Гц, 2H), 4,03 (т, <math>J=7,3</math> Гц, 1H), 3,94-3,71 (м, 4H), 3,19 (септ, <math>J=6,9</math> Гц, 1H), 2,25-2,17 (м, 2H), 1,28 (д, <math>J=6,9</math> Гц, 6H)</p>
589	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(2-гидроксициклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P1</p>	<p>0,013 г 11%</p>	<p>453,4 (M+1)</p>	<p>(400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10,32 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,62 (д, <math>J=4,9</math> Гц, 1H), 7,37-7,31 (м, 2H), 7,28-7,21 (м, 2H), 4,49 (с, 1H), 3,87-3,80 (м, 1H), 3,19 (септ, <math>J=6,9</math> Гц, 1H), 2,94-2,88 (м, 1H), 1,95-1,92 (м, 1H), 1,79-1,52 (м, 4H), 1,37-1,11 (м, 9H)</p>

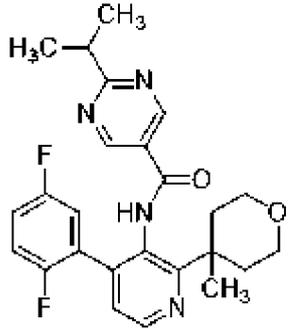
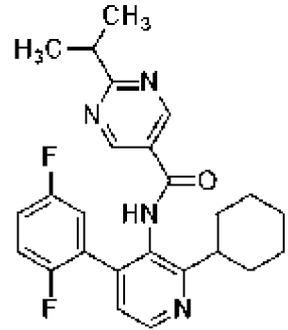
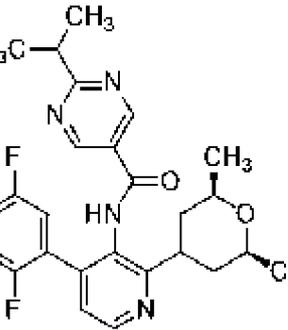
590	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(2-гидроксициклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P2</p>	0,079 г 12%	453,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,43 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,61 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 7,44 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 7,39-7,33 (м, 1H), 7,27 (кд, <i>J</i> =8,2, 3,8 Гц, 2H), 5,53 (с, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,19 (тт, <i>J</i> =14,4, 7,5 Гц, 2H), 1,96 (q, <i>J</i> =12,0 Гц, 1H), 1,79-1,66 (м, 3H), 1,52-1,27 (м, 10H)
591	 <p><i>N</i>-(2-(бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,047 г 20%	449,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 8,96 (с, 2H), 8,59 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,35 (квинтет, <i>J</i> =5,9 Гц, 2H), 7,26 (дтд, <i>J</i> =9,6, 6,3, 3,4 Гц, 2H), 3,24-3,13 (м, 2H), 2,42-2,04 (м, 3H), 1,65 (д, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 1,48-1,43 (м, 3H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H), 1,21-1,19 (м, 2H), 1,04 (д, <i>J</i> =7,8 Гц, 1H)
592	 <p><i>N</i>-(2-(1-(3,3-дифторциклобутил)этил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,137 г 56%	473,3 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,42 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 8,96 (с, 2H), 8,64 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,38-7,25 (м, 4H), 3,28-3,15 (м, 2H), 2,74-2,55 (м, 2H), 2,41-2,32 (м, 2H), 2,19-2,12 (м, 1H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 6H), 1,15-

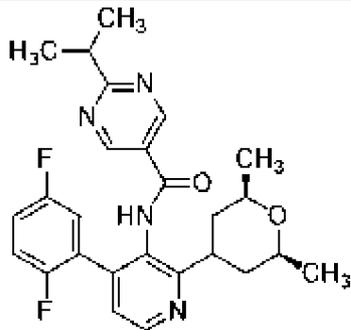
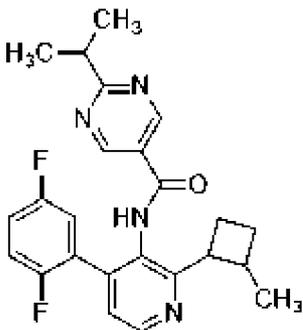
	(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид			1,14 (м, 3H)
593	 <p><i>N</i>-(2-(<i>анти</i>-3,4-дифторциклопентил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,072 г 31%	459,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,40 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,65 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,36 (тд, $J=9,2, 4,5$ Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 5,35-5,18 (м, 2H), 4,01 (квинтет, $J=7,9$ Гц, 1H), 3,19 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,33-2,11 (м, 4H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
594	 <p><i>N</i>-(2-(3-(дифторметокси)циклобутил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид D1</p>	0,044 г 24%	475,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,34 (с, 1H), 8,99 (с, 2H), 8,69 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 2H), 7,26 (дддд, $J=18,0, 10,5, 7,1, 3,4$ Гц, 2H), 6,64 (т, $J=75,9$ Гц, 1H), 4,62 (квинтет, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,54-3,46 (м, 1H), 3,20 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,63-2,56 (м, 2H), 2,46-2,41 (м, 2H), 1,29 (д, $J=6,9$ Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ -81,5, -118,8 (д, $J=18$ Гц), -120,4 (д, $J=18$ Гц)

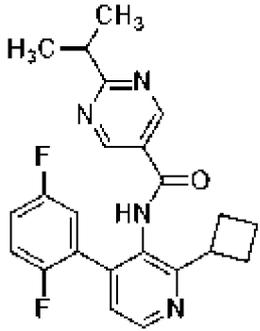
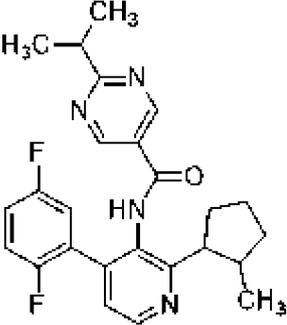
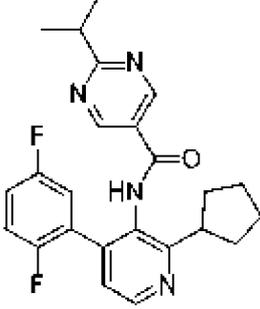


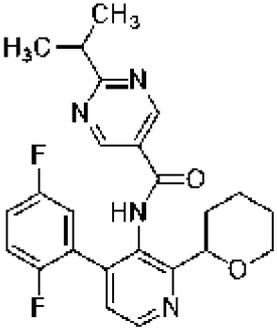
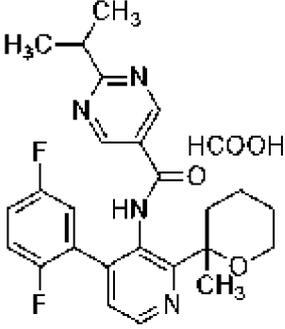
	<p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтор-4-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>D1</p>			<p>2H), 5,20 (д, <math>J=5,1</math> Гц, 1H), 3,85 (ддд, <math>J=21,7, 12,5, 4,3</math> Гц, 1H), 3,66 (тд, <math>J=12,5, 7,6</math> Гц, 1H), 3,19 (септ, <math>J=6,9</math> Гц, 1H), 2,68-2,54 (м, 1H), 2,43 (т, <math>J=6,7</math> Гц, 1H), 1,82 (ддт, <math>J=13,7, 6,3, 3,3</math> Гц, 1H), 1,28 (д, <math>J=6,9</math> Гц, 6H), 1,12 (д, <math>J=7,0</math> Гц, 3H); (376 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> - 104,3 (д, <math>J=243</math> Гц), - 116,1 (д, <math>J=241</math> Гц), - 118,8 (д, <math>J=18</math> Гц), - 120,5 (д, <math>J=18</math> Гц)</p>
598	 <p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтор-4-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>D2</p>	0,048 г 15%	489,4 (M+1)	<p>(400 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> 10,39 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,67 (д, <math>J=4,9</math> Гц, 1H), 7,52 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,36 (тд, <math>J=9,2, 4,4</math> Гц, 1H), 7,29 (тт, <math>J=7,7, 3,8</math> Гц, 2H), 4,97 (д, <math>J=10,8</math> Гц, 1H), 3,93 (т, <math>J=11,8</math> Гц, 1H), 3,76 (дд, <math>J=32,5, 12,1</math> Гц, 1H), 3,19 (септ, <math>J=6,9</math> Гц, 1H), 2,37 (дтт, <math>J=26,2, 12,7, 6,4</math> Гц, 1H), 2,07 (q, <math>J=12,2</math> Гц, 1H), 1,92 (д, <math>J=14,5</math> Гц, 1H), 1,28 (д, <math>J=6,9</math> Гц, 6H), 1,04 (д, <math>J=6,6</math> Гц, 3H); (376 МГц, ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math> -104,3 (д,</p>

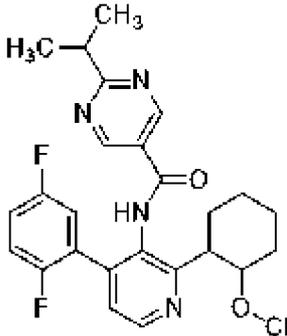
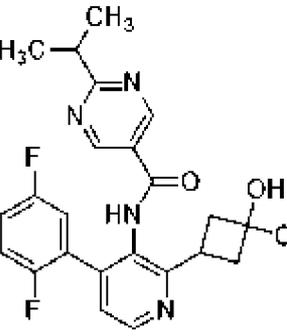
				$J=243$ Гц), $-116,1$ (д, $J=241$ Гц), $-118,8$ (д, $J=18$ Гц), $-120,5$ (д, $J=18$ Гц)
599	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фтор-4-метилциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид D1</p>	0,041 г 20%	469,3 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,38 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,62 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,29-7,22 (м, 2H), 3,19 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,03 (т, $J=11,9$ Гц, 1H), 1,96-1,84 (м, 4H), 1,61-1,47 (м, 4H), 1,35-1,21 (м, 9H); (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -118,9 (д, $J=18$ Гц), -120,3 (д, $J=18$ Гц), -149,8
600	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-фтор-4-метилциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид D2</p>	0,042 г 20%	469,3 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,37 (с, 1H), 8,96 (с, 2H), 8,62 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,26 (дтд, $J=11,2, 7,7, 3,4$ Гц, 2H), 3,24-3,07 (м, 2H), 1,88-1,72 (м, 8H), 1,43 (д, $J=22,9$ Гц, 3H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 6H); (376 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ -118,9 (д, $J=18$ Гц), -120,3 (д, $J=18$ Гц), -125,1

601	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(4-метилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,006 г 0,8%	453,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , присутствуют ротамеры) $\delta$ 10,41 (с, 0,5Н), 10,23 (с, 0,5Н), 9,00 (с, 1Н), 8,83 (с, 1Н), 8,73 (с, 0,5Н), 8,66 (д, $J=4,8$ Гц, 0,5Н), 7,50 (с, 0,5Н), 7,42-7,24 (м, 3,5Н), 3,73-3,60 (м, 2Н), 3,56-3,46 (м, 2Н), 3,24-3,15 (м, 1Н), 2,45-2,42 (м, 0,5Н), 2,35-2,25 (м, 1,5Н), 1,81-1,66 (м, 2Н), 1,35 (с, 1,5Н), 1,31 (с, 1,5Н), 1,28 (дд, $J=6,9, 5,5$ Гц, 6Н)
602	 <p><i>N</i>-(2-циклогексил-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,029 г 34%	437,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,36 (с, 1Н), 8,95 (с, 2Н), 8,61 (д, $J=4,9$ Гц, 1Н), 7,35 (дк, $J=10,1, 4,8$ Гц, 2Н), 7,25 (тдд, $J=10,9, 7,5, 3,3$ Гц, 2Н), 3,19 (септ, $J=6,9$ Гц, 1Н), 3,01 (тт, $J=11,5, 3,1$ Гц, 1Н), 1,78-1,70 (м, 4Н), 1,70-1,55 (м, 3Н), 1,34-1,17 (м, 9Н)
603	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(2,6-диметилтетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,115 г 30%	467,2 (M+1)	(400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) $\delta$ 8,95 (с, 2Н), 8,62 (д, $J=5,0$ Гц, 1Н), 7,35 (д, $J=5,0$ Гц, 1Н), 7,24-7,17 (м, 1Н), 7,17-7,11 (м, 2Н), 3,63-3,56 (м, 2Н), 3,36 (тт, $J=11,8,$

	<p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2- ((2<i>R</i>,6<i>S</i>)-2,6- диметилтетрагидро-2<i>H</i>- пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2- изопропилпиримидин-5- карбоксамид</p> <p>D1</p>			<p>3,9 Гц, 1H), 3,22 (септ, <i>J</i>=6,9 Гц, 1H), 1,75 (дт, <i>J</i>=12,5, 1,8 Гц, 2H), 1,63 (q, <i>J</i>=12,1 Гц, 2H), 1,33 (д, <i>J</i>=6,9 Гц, 6H), 1,20 (д, <i>J</i>=6,2 Гц, 6H)</p>
604	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2- ((2<i>R</i>,6<i>S</i>)-2,6- диметилтетрагидро-2<i>H</i>- пиран-4-ил)пиридин-3-ил)-2- изопропилпиримидин-5- карбоксамид</p> <p>D2</p>	<p>0,027 г 7%</p>	<p>467,4 (M+1)</p>	<p>(400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) <math>\delta</math> 8,95 (с, 2H), 8,66 (д, <i>J</i>=4,9 Гц, 1H), 7,36 (д, <i>J</i>=4,9 Гц, 1H), 7,25- 7,13 (м, 3H), 4,31-4,23 (м, 2H), 3,71 (т, <i>J</i>=6,1 Гц, 1H), 3,25 (септ, <i>J</i>=6,9 Гц, 1H), 1,95 (д, <i>J</i>=9,7 Гц, 2H), 1,64 (ддд, <i>J</i>=13,4, 11,3, 6,2 Гц, 2H), 1,36 (д, <i>J</i>=6,9 Гц, 6H), 1,15 (д, <i>J</i>=6,2 Гц, 6H)</p>
605	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(2- метилциклобутил)пиридин- 3-ил)-2- изопропилпиримидин-5- карбоксамид</p>	<p>0,143 г 44%</p>	<p>423,2 (M+1)</p>	<p>(400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,31 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,65 (д, <i>J</i>=4,9 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,29-7,21 (м, 2H), 3,45 (q, <i>J</i>=8,6 Гц, 1H), 3,19 (септ, <i>J</i>=6,9 Гц, 1H), 2,74-2,64 (м, 1H), 2,22- 1,94 (м, 3H), 1,53 (квинтет, <i>J</i>=9,5 Гц, 1H), 1,28 (д, <i>J</i>=6,9 Гц, 6H), 1,03-1,01 (м, 3H)</p>

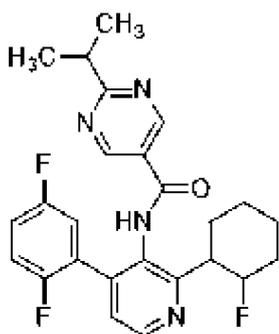
606	 <p><i>N</i>-(2-циклобутил-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,055 г 35%	409,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,27 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,65 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,35 (дк, $J=9,3, 4,6$ Гц, 2H), 7,25 (дддд, $J=17,3, 10,4, 6,8, 3,5$ Гц, 2H), 3,92 (квинтет, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,19 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 2,38-2,32 (м, 2H), 2,21-2,13 (м, 2H), 1,95 (дк, $J=18,7, 9,3$ Гц, 1H), 1,82-1,74 (м, 1H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
607	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(2-метилциклопентил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,083 г 37%	437,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,37 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,63 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,35 (дт, $J=13,9, 4,7$ Гц, 2H), 7,25 (тд, $J=6,4, 3,5$ Гц, 2H), 3,19 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 3,04 (к, $J=8,7$ Гц, 1H), 2,28 (с, 1H), 2,00-1,67 (м, 5H), 1,29-1,19 (м, 7H), 0,84 (с, 3H)
608	 <p><i>N</i>-(2-циклопентил-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,037 г 34%	423,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,34 (с, 1H), 8,96 (с, 2H), 8,61 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,38-7,31 (м, 2H), 7,25 (тдд, $J=10,0, 6,6, 3,3$ Гц, 2H), 3,49 (дт, $J=16,1, 8,0$ Гц, 1H), 3,19 (септ, $J=13,8, 6,9$ Гц, 1H), 1,94-1,72 (м,

	карбоксамид			6H), 1,59 (т, $J=5,7$ Гц, 2H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
609	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,101 г 45%	439,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,36 (с, 1H), 8,98 (с, 2H), 8,64 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,35 (тд, $J=9,6, 4,6$ Гц, 1H), 7,27 (ддд, $J=8,4, 5,9, 2,9$ Гц, 2H), 4,67 (дд, $J=10,8, 1,9$ Гц, 1H), 3,95-3,92 (м, 1H), 3,51-3,45 (м, 1H), 3,19 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,99-1,84 (м, 2H), 1,71 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 1,62-1,49 (м, 3H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
610	 <p>соль <i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(2-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида и муравьиной кислоты</p>	0,005 г 0,3%	453,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ 10,46 (с, 1H), 9,00 (с, 2H), 8,73 (с, 1H), 8,49 (с, 0,3H), 7,54 (с, 1H), 7,42-7,27 (м, 3H), 3,75 (дт, $J=11,3, 4,1$ Гц, 1H), 3,51-3,44 (м, 1H), 3,20 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,69-1,61 (м, 2H), 1,57-1,49 (м, 1H), 1,45-1,33 (м, 5H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 6H), 1,23 (с, 1H)

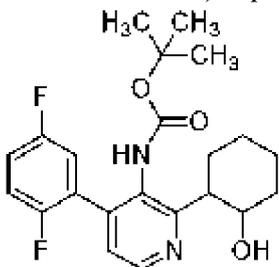
611	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(2-метоксициклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,088 г 23%	467,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,37 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,34 (дк, <i>J</i> =9,5, 4,8 Гц, 2H), 7,27-7,23 (м, 2H), 3,73 (тд, <i>J</i> =10,3, 3,8 Гц, 1H), 3,18 (септ, <i>J</i> =6,9 Гц, 1H), 3,07-3,00 (м, 4H), 2,22 (д, <i>J</i> =9,0 Гц, 1H), 1,84 (д, <i>J</i> =12,8 Гц, 1H), 1,76 (д, <i>J</i> =11,7 Гц, 1H), 1,63 (т, <i>J</i> =6,4 Гц, 1H), 1,49-1,39 (м, 1H), 1,36-1,08 (м, 9H)
612	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид dr=1 : 1</p>	0,090 г 32%	439,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> , dr=1 : 1) δ 10,27 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 8,98 (д, <i>J</i> =2,6 Гц, 2H), 8,97 (с, 2H), 8,63 (дд, <i>J</i> =4,9, 2,6 Гц, 2H), 7,38-7,32 (м, 4H), 7,30-7,20 (м, 4H), 4,96 (с, 1H), 4,85 (с, 1H), 3,95 (квинтет, <i>J</i> =8,6 Гц, 1H), 3,42-3,37 (м, 1H), 3,20 (дтд, <i>J</i> =13,8, 6,9, 1,7 Гц, 2H), 2,40-2,30 (м, 4H), 2,24-2,17 (м, 4H), 1,28 (д, <i>J</i> =6,9 Гц, 15H), 1,20 (с, 3H)

Пример 613

Синтез *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(2-фторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

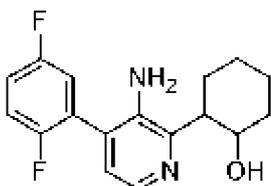


Стадия 1. Получение *tert*-бутил(4-(2,5-дифторфенил)-2-(2-гидроксициклогексил)пиридин-3-ил)карбамата



К смеси *tert*-бутил(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата (1,20 г, 3,52 ммоль), карбоната цезия (1,21 г, 3,70 ммоль), диметоксиэтанового аддукта хлорида никеля (II) (0,039 г, 0,18 ммоль), 4-*tert*-бутил-2-(4-*tert*-бутил-2-пиридил)пиридина (0,071 г, 0,26 ммоль), (4,4''-ди-*tert*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-kN)фенил-kC]иридия (III) гексафторфосфата (0,020 г, 0,018 ммоль) и 2-гидроксициклогексан-1-карбоновой кислоты (0,508 г, 3,52 ммоль), разделенной на два сосуда, добавляли безводный *N,N*-диметилацетамид (22 мл) к каждому, и подкрышечное пространство промывали азотом в течение 10 секунд. Сосуды герметично закрывали и помещали перед 4 лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 16 ч. Две реакционные смеси объединяли и разводили этилацетатом (300 мл). Органическую фазу промывали насыщенным бикарбонатом натрия (100 мл), насыщенным хлоридом аммония (3 × 100 мл) и солевым раствором (100 мл), затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 10-100% этилацетата в гептане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,535 г, выход 75%): МС (ИЭР+)  $m/z$  405,4 (M+1).

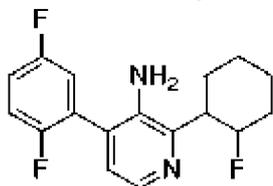
Стадия 2. Получение 2-(3-амино-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-ола



К смеси *tert*-бутил(4-(2,5-дифторфенил)-2-(2-гидроксициклогексил)пиридин-3-ил)карбамата (0,535 г, 1,32 ммоль) в безводном дихлорметане (4,4 мл) добавляли 4,0 М

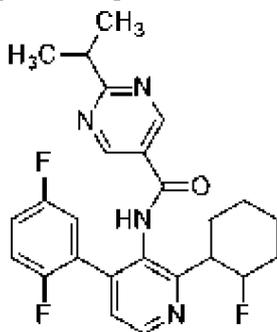
хлористоводородную кислоту в безводном диоксане (3,3 мл, 13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3,5 ч. Реакционную смесь разводили насыщенным карбонатом калия (50 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата ( $2 \times 75$  мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 15-37% этилацетата в гептане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,249 г, выход 62%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,03 (дд,  $J=4,9$ , 1,4 Гц, 1H), 7,16 (тд,  $J=8,8$ , 4,5 Гц, 1H), 7,07 (тдд,  $J=11,0$ , 7,5, 3,4 Гц, 2H), 6,88 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 4,14-4,07 (м, 1H), 3,85 (с, 2H), 2,92 (с, 1H), 2,72 (ддд,  $J=12,2$ , 9,3, 3,1 Гц, 1H), 2,12-2,09 (м, 1H), 1,96 (д,  $J=13,6$  Гц, 1H), 1,86-1,77 (м, 2H), 1,61-1,42 (м, 3H), 1,39-1,28 (м, 1H); МС (ИЭР+)  $m/z$  305,4 (M+1).

Стадия 3. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-2-(2-фторциклогексил)пиридин-3-амина



К смеси 2-(3-амино-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-ола (0,100 г, 0,329 ммоль) в безводном дихлорметане (3,3 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли диэтиламиносеры трифторид (0,21 мл, 1,6 ммоль), и реакционную смесь оставляли перемешиваться при  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду (20 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (60 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-100% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,058 г, выход 58%): МС (ИЭР+)  $m/z$  307,4 (M+1).

Стадия 4. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(2-фторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида

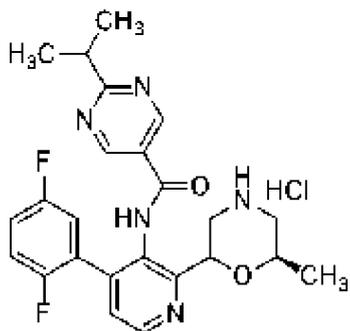


К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-2-(2-фторциклогексил)пиридин-3-амина (0,058 г, 0,19 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (3,8 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,33 мл, 1,9 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,146 г, 0,573 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,035 г, 0,21 ммоль). Реакционную смесь

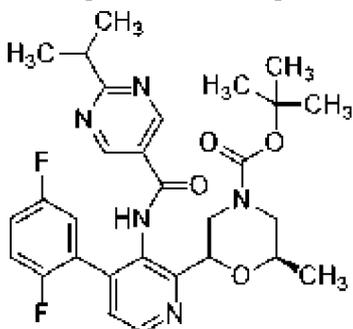
перемешивали при 40°C в течение 24 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды к реакционной смеси добавляли 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,049 г, 0,19 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,016 г, 0,095 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 18 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили 1 М гидроксидом натрия и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (150 мл). Органическую фазу промывали насыщенным хлоридом аммония (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 15-75% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,034 г, выход 21%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,41 (с, 1H), 8,96 (с, 2H), 8,66 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,27 (тк, *J*=8,3, 4,1 Гц, 2H), 5,06 (дтд, *J*=48,5, 10,3, 4,5 Гц, 1H), 3,27-3,14 (м, 2H), 2,16-2,12 (м, 1H), 1,93-1,89 (м, 1H), 1,78 (д, *J*=11,4 Гц, 1H), 1,63 (д, *J*=11,1 Гц, 1H), 1,58-1,36 (м, 3H), 1,29-1,18 (м, 7H); <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -118,9, -120,3, -169,4; МС (ИЭР+) *m/z* 455,2 (M+1).

#### Пример 614

Синтез смешанной соли *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-((6*R*)-6-метилморфолин-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид и хлористоводородной и муравьиной кислоты



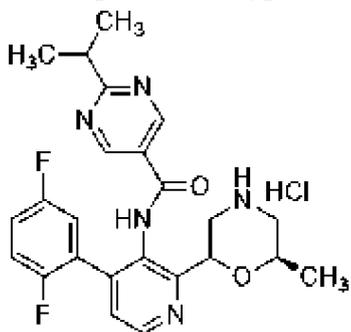
Стадия 1. Получение *трет*-бутил(6*R*)-2-(4-(2,5-дифторфенил)-3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-6-метилморфолин-4-карбоксилата



В сосуд, содержащий *N*-(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид (0,400 г, 1,03 ммоль), карбонат цезия (0,536 г, 1,65 ммоль), диметоксиэтановый аддукт хлорида никеля (II) (0,023 г, 0,10 ммоль), 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (0,041 г, 0,15 ммоль), (4,4''-ди-*трет*-бутил-

2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-kN)фенил-kC]иридия (III) гексафторфосфат (0,012 г, 0,010 ммоль) и (2*R*,6*R*)-4-(*трет*-бутоксикарбонил)-6-метилморфолин-2-карбоновую кислоту (0,379 г, 1,54 ммоль), добавляли безводный *N*, *N*-диметилацетамид (26,0 мл), и подкрышечное пространство промывали азотом в течение 10 секунд. Сосуд герметично закрывали и помещали перед 4 лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (150 мл), а органическую фазу промывали насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл), водой (3 × 50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента этилацетата в гептане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,175 г, выход 31%): МС (ИЭР+)  $m/z$  554,6 (M+1).

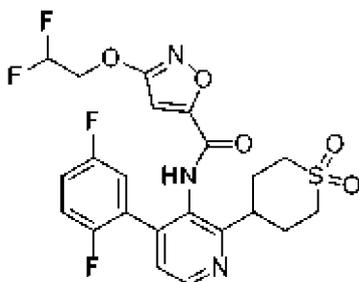
Стадия 2. Получение смешанной соли *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-((6*R*)-6-метилморфолин-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамиды и хлористоводородной и муравьиной кислоты



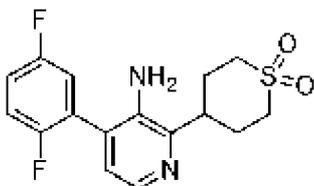
К *трет*-бутил(6*R*)-2-(4-(2,5-дифторфенил)-3-(2-изопропилпиримидин-5-карбоксамидо)пиридин-2-ил)-6-метилморфолин-4-карбоксилату (0,175 г, 0,315 ммоль) добавляли 4,0 М хлористоводородную кислоту в безводном диоксане (2,40 мл, 9,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-95% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,084 г, выход 54%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>,  $d_r=3 : 2$ )  $\delta$  10,40 (с, 2H), 10,35 (с, 3H), 9,00 (с, 4H), 8,98 (с, 6H), 8,66 (дд,  $J=4,9, 1,4$  Гц, 5H), 8,24 (с, 1,25H), 7,51 (д,  $J=5,0$  Гц, 3H), 7,49 (д,  $J=4,9$  Гц, 2H), 7,36 (тд,  $J=9,0, 4,3$  Гц, 5H), 7,32-7,25 (м, 10H), 5,06 (т,  $J=4,0$  Гц, 3H), 4,81 (т,  $J=6,3$  Гц, 2H), 3,98-3,07 (м, 25H), 2,97-2,91 (м, 5H), 2,80 (ддд,  $J=15,8, 12,9, 2,7$  Гц, 5H), 2,44 (дд,  $J=12,9, 7,1$  Гц, 3H), 2,33 (дд,  $J=12,5, 10,6$  Гц, 2H), 1,28 (дд,  $J=6,9, 1,6$  Гц, 30H), 1,00 (д,  $J=6,2$  Гц, 6H), 0,97 (д,  $J=6,4$  Гц, 9H); МС (ИЭР+)  $m/z$  454,3 (M+1).

#### Пример 615

Синтез 3-(2,2-дифторэтокси)-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамиды

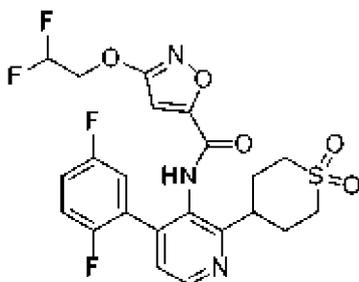


Стадия 1. Получение 4-(3-амино-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)тетрагидро-2*H*-тиопирана 1,1-диоксида



В сосуд, содержащий *трет*-бутил(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамат (0,250 г, 0,734 ммоль), карбонат цезия (0,502 г, 1,54 ммоль), диметоксиэтановый аддукт хлорида никеля (II) (0,016 г, 0,073 ммоль), 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (0,030 г, 0,11 ммоль), (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*]фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфат (0,008 г, 0,007 ммоль) и тетрагидро-2*H*-тиопиран-4-карбоновой кислоты 1,1-диоксид (0,262 г, 1,47 ммоль), добавляли безводный *N,N*-диметилформамид (18,3 мл), и подкрышечное пространство промывали азотом в течение 10 секунд. Сосуд герметично закрывали и помещали перед 4 лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 20 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (150 мл) и органическую фазу промывали насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл), насыщенным хлоридом аммония (50 мл), водой (3 × 50 мл) и солевым раствором (50 мл), затем сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. К остатку добавляли 4,0 М хлористоводородную кислоту в безводном диоксане (4,50 мл, 18,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3,5 ч. Реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 10-100% этилацетата, содержащего 10% триэтиламина и 10% 2-пропанола в гептане в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (0,151 г, выход 61%): МС (ИЭР+)  $m/z$  339,2 (M+1).

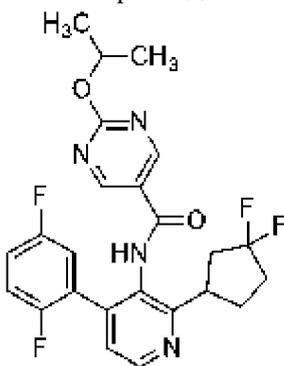
Стадия 2. Получение 3-(2,2-дифторэтоксид)-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид



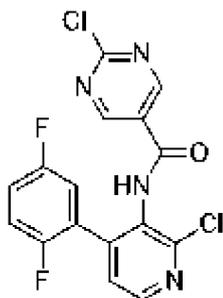
К смеси 4-(3-амино-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)тетрагидро-2*H*-тиопирана 1,1-диоксида (0,075 г, 0,22 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (4,4 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,39 мл, 2,2 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,170 г, 0,665 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,064 г, 0,33 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили метанолом (4,5 мл) и 5 М гидроксидом натрия (1,3 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 минут. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и органическую фазу промывали водой (30 мл) и насыщенным хлоридом аммония (30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-100% ацетонитрила в воде, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,086 г, выход 75%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,66 (с, 1H), 8,65 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,41-7,39 (м, 1H), 7,38-7,27 (м, 2H), 7,22 (ддд, *J*=8,7, 5,6, 3,1 Гц, 1H), 6,98 (с, 1H), 6,42 (тт, *J*=53,8, 3,1 Гц, 1H), 4,57 (тд, *J*=15,0, 3,1 Гц, 2H), 3,42-3,28 (м, 3H), 3,10 (д, *J*=12,2 Гц, 2H), 2,36-2,26 (м, 2H), 2,04 (д, *J*=12,5 Гц, 2H); МС (ИЭР+) *m/z* 514,2 (M+1).

#### Пример 616

Синтез *N*-(2-(3,3-дифторциклопентил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксиамида

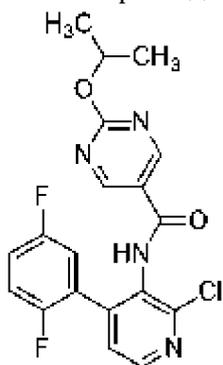


Стадия 1. Получение 2-хлор-*N*-(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксиамида



К *tert*-бутил(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамату (2,00 г, 5,87 ммоль) добавляли 4,0 М хлористоводородную кислоту в безводном диоксане (20,0 мл, 192 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре 45°C в течение 2 ч. К неочищенному материалу добавляли безводный тетрагидрофуран (120 мл), *N, N*-диизопропилэтиламин (15,5 мл, 88,0 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (4,50 г, 17,6 ммоль) и 2-хлорпиримидин-5-карбоновую кислоту (2,79 г, 17,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 3,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды к реакционной смеси добавляли 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (1,50 г, 5,87 ммоль) и 2-хлорпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,465 г, 2,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили насыщенным хлоридом аммония (100 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 100 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-75% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (0,995 г, выход 45%): МС (ИЭР+)  $m/z$  381,2 (M+1), 383,2 (M+1).

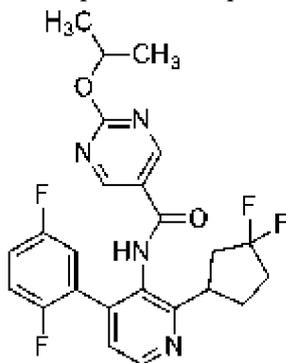
Стадия 2. Получение *N*-(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид



К смеси 2-хлор-*N*-(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)пиримидин-5-карбоксамид (0,995 г, 2,61 ммоль) в безводном *N, N*-диметилформамиде (13,0 мл) и 2-пропаноле (26 мл) при 0°C добавляли 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,157 г, 3,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды к реакционной смеси добавляли 60% дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,157 г, 3,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 24 ч. После охлаждения до температуры окружающей

среды реакционную смесь разводили этилацетатом (200 мл), а органическую фазу промывали 1 М гидроксидом натрия ( $2 \times 50$  мл), водой ( $3 \times 50$  мл) и хлоридом аммония ( $2 \times 50$  мл). Смесь сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-75% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,395 г, выход 37%): МС (ИЭР+)  $m/z$  405,2 (M+1), 407,2 (M+1).

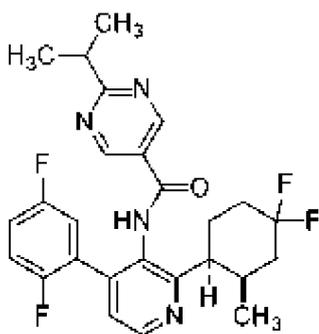
Стадия 3. Получение *N*-(2-(3,3-дифторциклопентил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамида



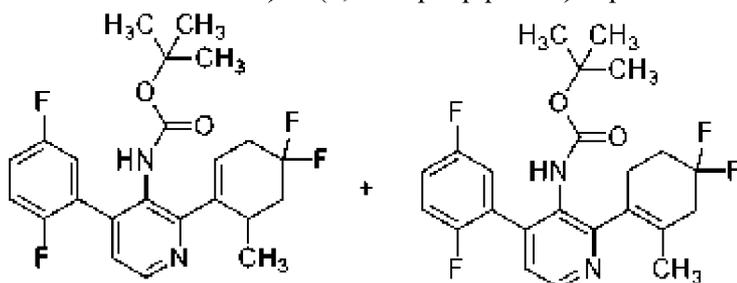
В сосуд, содержащий *N*-(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамида (0,250 г, 0,618 ммоль), карбонат цезия (0,282 г, 0,865 ммоль), диметоксиэтановый аддукт хлорида никеля (II) (0,014 г, 0,062 ммоль), 4-*трет*-бутил-2-(4-*трет*-бутил-2-пиридил)пиридин (0,025 г, 0,093 ммоль), (4,4''-ди-*трет*-бутил-2,2''-бипиридин)бис[3,5-дифтор-2-[5-трифторметил-2-пиридинил-*kN*)фенил-*kC*]иридия (III) гексафторфосфат (0,007 г, 0,006 ммоль) и 3,3-дифторциклопентанкарбоновую кислоту (0,121 г, 0,803 ммоль), добавляли безводный *N,N*-диметилформаид (15,4 мл), и подкрышечное пространство промывали азотом в течение 10 секунд. Сосуд герметично закрывали и помещали перед 4 лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл) и органическую фазу промывали насыщенным бикарбонатом натрия ( $2 \times 50$  мл) и насыщенным хлоридом аммония ( $2 \times 50$  мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 15-75% этилацетата в гептане в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,088 г, выход 30%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,21 (с, 1H), 8,87 (с, 2H), 8,65 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,41 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,34 (тд,  $J=9,1, 4,6$  Гц, 1H), 7,30-7,21 (м, 2H), 5,26 (септ.,  $J=6,2$  Гц, 1H), 3,86-3,77 (м, 1H), 2,67-2,38 (м, 2H), 2,32-1,92 (м, 4H), 1,33 (д,  $J=6,2$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  475,2 (M+1).

Пример 617

Синтез *N*-(2-(*син*-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида

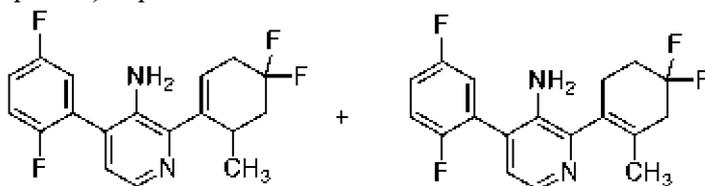


Стадия 1. Получение *tert*-бутил(2-(4,4-дифтор-6-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата и *tert*-бутил(2-(4,4-дифтор-2-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата



Смесь *tert*-бутил(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата (3,30 г, 9,70 ммоль) в диоксане (59 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли *N*-[(*Z*)-(4,4-дифтор-2-метилциклогексилден)амино]-4-метилбензолсульфонамид (4,60 г, 14,5 ммоль), N1 трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (0,886 г, 0,968 ммоль), трициклогексилфосфина тетрафторборат (0,749 г, 2,03 ммоль) и *tert*-бутоксид лития (2,33 г, 29,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили водой (300 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 200 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-40% этилацетата в гептане, с получением указанных в заголовке соединений виде оранжевого твердого вещества (3,35 г, выход 79%): МС (ИЭР+) *m/z* 437,4 (M+1).

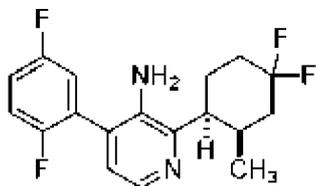
Стадия 2. 2-(4,4-дифтор-6-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амин и 2-(4,4-дифтор-2-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амин



К смеси *tert*-бутил(2-(4,4-дифтор-6-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата и *tert*-бутил(2-(4,4-дифтор-2-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата (3,35 г, 7,68 ммоль) добавляли 4,0 М

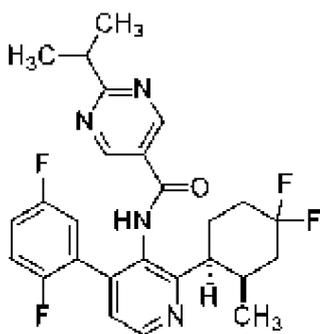
хлористоводородную кислоту в безводном диоксане (48,0 мл, 192 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили насыщенным карбонатом калия (100 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 200 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 15-65% этилацетата в гептане. Дальнейшей очисткой с помощью обращенно-фазной хроматографии с использованием градиента 5-35% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в качестве элюента, получали указанные в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (1,67 г, выход 65%): МС (ИЭР+)  $m/z$  337,2 (M+1).

Стадия 3. Получение 2-(*син*-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина



Смесь 2-(4,4-дифтор-6-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина и 2-(4,4-дифтор-2-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина (1,57 г, 4,66 ммоль) в этаноле (78 мл) и уксусной кислоте (47 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли формиат аммония (8,81 г, 139 ммоль) и 20% гидроксид палладия на углероде (1,31 г). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили этилацетатом (500 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали бикарбонатом натрия (150 мл), солевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-35% этилацетата в гептане. Остаток далее очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-25% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,800 г, выход 51%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,05 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,18 (тдд,  $J=8,8, 4,5, 0,5$  Гц, 1H), 7,13-7,06 (м, 2H), 6,89 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 3,66 (с, 2H), 3,02 (дд,  $J=5,1, 4,2$  Гц, 1H), 2,67-2,53 (м, 1H), 2,46-2,21 (м, 3H), 2,05-1,82 (м, 3H), 0,92-0,90 (м, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  399,2 (M+1).

Стадия 4. Получение *N*-(2-*син*-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида

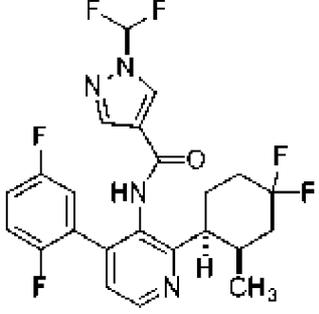
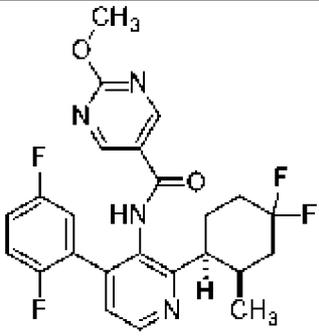


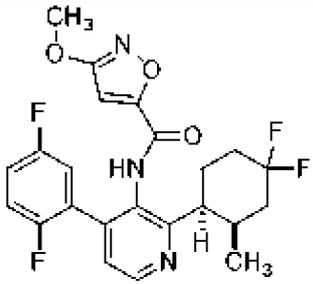
К смеси (2-(*син*-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина (0,088 г, 0,26 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5,20 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,46 мл, 2,6 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,200 г, 0,784 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,065 г, 0,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 8 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию смесь развели метанолом (5 мл) и 10 М гидроксидом натрия (1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Реакционную смесь развели этилацетатом (100 мл), и органическую фазу промывали 1 М гидроксидом натрия (30 мл) и насыщенным хлоридом аммония (30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-50% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,98 г, выход 77%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,36 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,63 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,40-7,33 (м, 2H), 7,29-7,24 (м, 2H), 3,50-3,43 (м, 1H), 3,19 (септ., *J*=6,9 Гц, 1H), 2,44-2,39 (м, 1H), 2,33-2,18 (м, 2H), 2,11-1,79 (м, 4H), 1,28 (д, *J*=6,9 Гц, 6H), 0,74 (д, *J*=5,4 Гц, 3H); МС (ИЭР+) *m/z* 487,2 (M+1).

#### Пример 618-621

Аналогично тому, как описано в примере 617, используя соответствующим образом замещенные исходные материалы и промежуточные продукты, были получены следующие соединения:

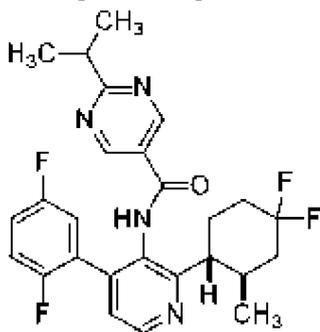
№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР
618	 <i>N</i> -(2-( <i>син</i> -4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-	0,147 г 85%	520,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10,32 (с, 1H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 8,62 (т, <i>J</i> =1,6 Гц, 1H), 7,88 (дд, <i>J</i> =11,9, 1,5 Гц, 1H), 7,39 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,34 (дт, <i>J</i> =9,3, 4,6 Гц, 1H), 7,26-7,24 (м, 2H), 5,34 (с, 1H), 3,47-3,43 (м,

	(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-5-фтор-6-(2-гидроксипропан-2-ил)никотинамид			1H), 2,57-2,41 (м, 1H), 2,33-2,03 (м, 3H), 1,99-1,79 (м, 3H), 1,51 (д, $J=0,5$ Гц, 6H), 0,74 (с, 3H)
619	 <p><i>N</i>-(2-(<i>сис</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p>	0,108 г 72%	483,2 (M+1)	(400 МГц, CD <sub>3</sub> CN) $\delta$ 8,59 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,31 (д, $J=0,5$ Гц, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,37 (т, $J=59,5$ Гц, 1H), 7,30 (дд, $J=4,9, 0,8$ Гц, 1H), 7,19-7,07 (м, 3H), 2,65-2,47 (м, 1H), 2,63-2,49 (м, 1H), 2,42-2,23 (м, 2H), 2,09-2,06 (м, 1H), 1,91-1,84 (м, 3H), 0,78 (д, $J=7,1$ Гц, 3H)
620	 <p><i>N</i>-(2-(<i>сис</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид</p>	0,114 г 54%	475,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,22 (с, 1H), 8,87 (с, 2H), 8,63 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,39 (дд, $J=4,9, 0,7$ Гц, 1H), 7,34 (тд, $J=9,3, 4,4$ Гц, 1H), 7,25 (тд, $J=7,5, 4,4$ Гц, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,46 (с, 1H), 2,50-2,39 (м, 1H), 2,34-2,18 (м, 2H), 2,13-2,04 (м, 1H), 2,01-1,79 (м, 3H), 0,74 (д, $J=5,1$ Гц, 3H)

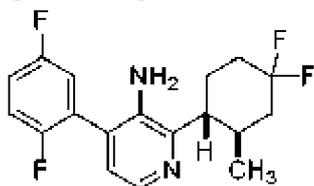
621	 <p data-bbox="363 459 676 824"><i>N</i>-(2-(<i>анти</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид</p>	0,171 г 83%	464,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,64 (с, 1H), 8,63 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,39-7,22 (м, 4H), 6,83 (с, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,39 (с, 1H), 2,59-2,44 (м, 1H), 2,30-2,17 (м, 2H), 2,06-1,79 (м, 4H), 0,73 (д, $J=6,8$ Гц, 3H)
-----	--	----------------	----------------	---

Пример 622

Синтез *N*-(2-(*анти*-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



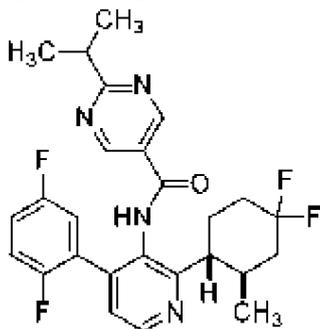
Стадия 1. Получение 2-(*анти*-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина



Смесь 2-(4,4-дифтор-6-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина и 2-(4,4-дифтор-2-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина (1,57 г, 4,66 ммоль) в этаноле (78 мл) и уксусной кислоте (47 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли формиат аммония (8,81 г, 139 ммоль) и 20% гидроксид палладия на углеводе (1,31 г). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили этилацетатом (500 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали бикарбонатом натрия (150 мл), соевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии, элюируя градиентом 5-35% этилацетата в гептане. Остаток далее очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-25% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,369 г, выход 23%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,18 (тд,  $J=8,8$ , 4,5 Гц, 1H), 7,14-7,06 (м, 2H), 6,89 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 3,66 (с, 2H), 2,51-2,40 (м, 2H), 2,31-2,20 (м, 2H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,92-1,74 (м, 2H), 1,61 (дтд,  $J=34,8$ , 13,0, 3,1 Гц, 1H), 0,83 (д,  $J=6,1$  Гц, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  399,2 (M+1).

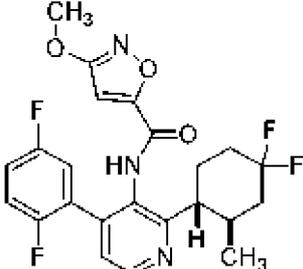
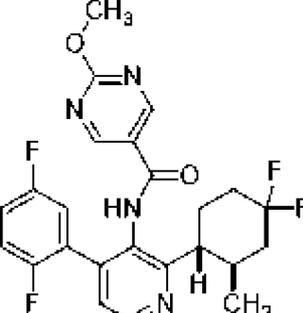
Стадия 2. Получение *N*-(2-(*анти*-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксоамида



К смеси 2-(*анти*-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амин (0,022 г, 0,064 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1,30 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,11 мл, 0,64 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,049 г, 0,19 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,016 г, 0,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 8 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды к реакционной смеси добавляли метанол (3 мл) и 10 М гидроксид натрия (1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (75 мл), и органическую фазу промывали 1 М гидроксидом натрия (25 мл), насыщенным хлоридом аммония (25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-45% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,013 г, выход 41%):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 10,36 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,65 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,39-7,23 (м, 4H), 3,20 (септ.,  $J=6,9$  Гц, 1H), 2,85 (т,  $J=9,0$  Гц, 1H), 2,31-2,20 (м, 1H), 2,12-2,03 (м, 2H), 1,96-1,63 (м, 4H), 1,28 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H), 0,64 (д,  $J=4,3$  Гц, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  487,2 (M+1).

#### Пример 623-624

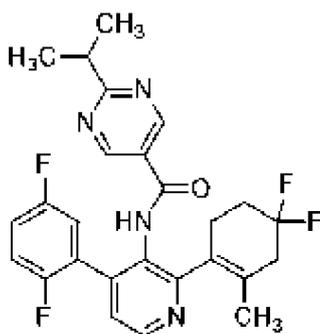
Аналогично тому, как описано в примере 622, используя соответствующим образом замещенные исходные материалы и промежуточные продукты, были получены следующие соединения:

№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР
623	 <p><i>N</i>-(2-(анти-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид</p>	0,143 г 84%	464,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,64 (д, $J=0,3$ Гц, 1H), 8,64 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,37-7,22 (м, 4H), 6,84 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,77 (т, $J=9,9$ Гц, 1H), 2,29-2,22 (м, 1H), 2,11-2,05 (м, 2H), 1,91-1,84 (м, 1H), 1,80- 1,70 (м, 2H), 1,70-1,59 (м, 1H), 0,61 (д, $J=6,1$ Гц, 3H)
624	 <p><i>N</i>-(2-(анти-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид</p>	0,122 г 70%	475,4 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,22 (с, 1H), 8,88 (с, 2H), 8,64 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,34 (дк, $J=9,5, 4,6$ Гц, 2H), 7,28-7,22 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 2,84 (т, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,30-2,22 (м, 1H), 2,08-2,06 (м, 2H), 1,91- 1,61 (м, 4H), 0,64 (д, $J=3,3$ Гц, 3H)

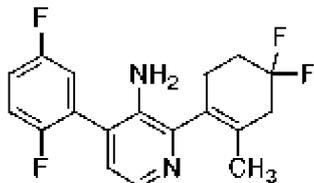
Пример 625

Синтез

*N*-(2-(4,4-дифтор-2-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

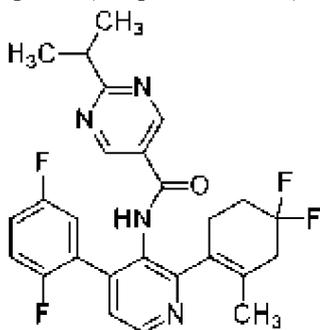


Стадия 1. Получение 2-(4,4-дифтор-2-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина



Смесь 2-(4,4-дифтор-6-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина и 2-(4,4-дифтор-2-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина (1,57 г, 4,66 ммоль) в этаноле (78 мл) и уксусной кислоте (47 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли формиат аммония (8,81 г, 139 ммоль) и 20% гидроксид палладия на углероде (1,31 г). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили этилацетатом (500 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали бикарбонатом натрия (150 мл), соевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом магния, и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-35% этилацетата в гептане. Остаток далее очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-25% этилацетата в гептане с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,288 г, выход 18%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,21-7,14 (м, 1H), 7,13-7,08 (м, 2H), 6,97 (д,  $J=4,7$  Гц, 1H), 3,75 (с, 2H), 2,74-2,47 (м, 4H), 2,25-2,16 (м, 2H), 1,59 (с, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  337,4 (M+1).

Стадия 2. Получение *N*-(2-(4,4-дифтор-2-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

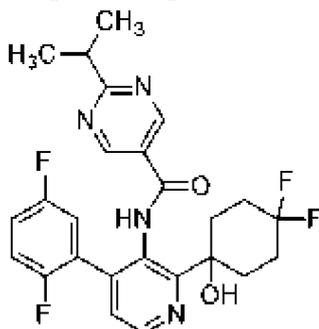


К смеси 2-(4,4-дифтор-2-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина (0,120 г, 0,357 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (7,1 мл) добавляли *N*, *N*-

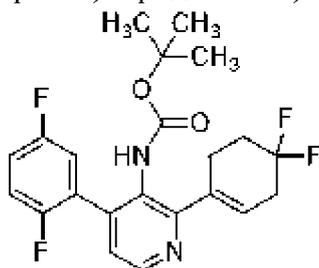
диизопропилэтиламин (0,93 мл, 5,4 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,322 г, 1,26 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,180 г, 3,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды к реакционной смеси добавляли метанол (7 мл) и 5 М гидроксид натрия (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40 в течение 15 минут. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили этилацетатом (100 мл), и органическую фазу промывали водой (30 мл), насыщенным хлоридом аммония (30 мл), соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-65% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,147 г, выход 85%): <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) 10,18 (с, 1H), 8,85 (с, 2H), 8,64 (д, *J*=5,0 Гц, 1H), 7,46-7,44 (м, 1H), 7,38 (тд, *J*=9,2, 4,6 Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 3,18 (септ., *J*=6,9 Гц, 1H), 2,60-2,52 (м, 4H), 2,07 (тт, *J*=13,4, 6,5 Гц, 2H), 1,41 (с, 3H), 1,28 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 485,4 (M+1).

#### Пример 626

Синтез *N*-(2-(4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



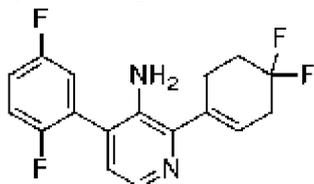
Стадия 1. Получение *tert*-бутил(2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата



Смесь *tert*-бутил(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата (5,00 г, 14,7 ммоль) в 1,4-диоксане (74 мл) и воде (8,0 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (4,66 г, 19,1 ммоль), карбонат калия (5,07 г, 36,7 ммоль) и дихлорметановый аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II) (1,24 г, 1,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили этилацетатом (300 мл) и фильтровали

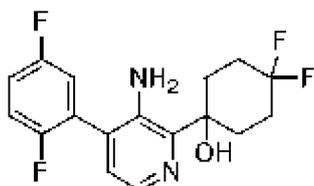
через слой целита. Фильтрат промывали насыщенным хлоридом аммония (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-35% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (5,08 г, выход 82%): МС (ИЭР+)  $m/z$  423,4 (M+1).

Стадия 2. Получение 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина



К *трет*-бутил(2-(4,4-дифтор-6-метилциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамату (2,96 г, 7,01 ммоль) добавляли 4,0 М хлористоводородную кислоту в безводном диоксане (35,0 мл, 140 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 ч. Реакционную смесь разводили насыщенным карбонатом калия (200 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 200 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-65% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде желтого масла (2,59 г, выход 115%): МС (ИЭР+)  $m/z$  323,3 (M+1).

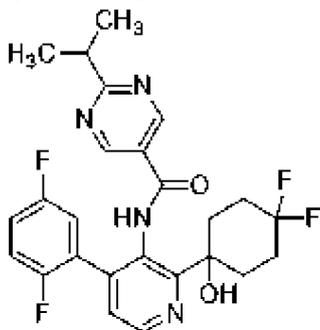
Стадия 3. Получение 1-(3-амино-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)-4,4-дифторциклогексан-1-ола



К смеси 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина (2,59 г, 8,04 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (47,0 мл) при 0°C добавляли комплекс боран-метилсульфид (7,50 мл, 75,0 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 16 ч. К реакционной смеси при 0°C добавляли 5 М гидроксид натрия (28 мл), 35% пероксида водорода в воде (9,5 мл, 98 ммоль), безводный тетрагидрофуран (30 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили насыщенным хлоридом аммония (100 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 200 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-50% ацетонитрила в воде с 0,5% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке

соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,837 г, выход 35%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,98 (д,  $J=4,7$  Гц, 1H), 7,18 (тд,  $J=8,8, 4,5$  Гц, 1H), 7,12 (тд,  $J=6,8, 3,1$  Гц, 1H), 7,07 (ддд,  $J=8,4, 5,5, 3,0$  Гц, 1H), 6,97 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 4,10 (с, 2H), 2,44 (т,  $J=12,2$  Гц, 2H), 2,37-2,20 (м, 2H), 2,10 (д,  $J=9,4$  Гц, 4H); МС (ИЭР+)  $m/z$  341,2 (M+1).

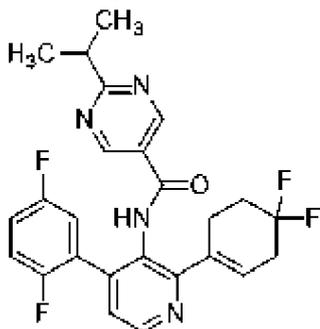
Стадия 4. Получение *N*-(2-(4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



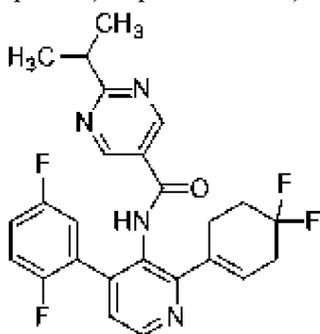
К смеси 1-(3-амино-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)-4,4-дифторциклогексан-1-ола (0,041 г, 0,12 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (2,4 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,21 мл, 1,2 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,123 г, 0,483 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,032 г, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 24 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили метанолом (3 мл) и 10 М гидроксидом натрия (1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили насыщенным хлоридом аммония (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 75 мл). Органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-65% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,042 г, выход 71%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10,31 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 8,58 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,23 (тт,  $J=8,1, 3,9$  Гц, 1H), 5,98 (с, 1H), 3,19 (септ.,  $J=6,9$  Гц, 1H), 2,26-2,09 (м, 4H), 1,97 (д,  $J=9,7$  Гц, 4H), 1,28 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H); МС (ИЭР+)  $m/z$  489,2 (M+1).

Пример 627

Синтез *N*-(2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



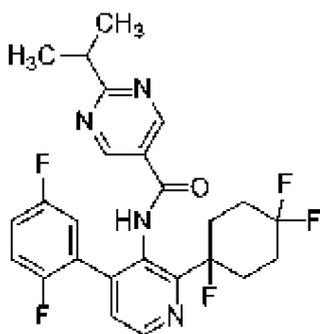
Стадия 1. Получение *N*-(2-(4,4-дифтор-1-гидроксициклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



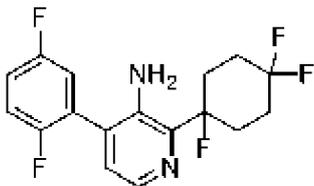
К *tert*-бутил(2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамату (0,150 г, 0,355 ммоль) добавляли 4 М хлористоводородную кислоту в безводном 1,4-диоксане (2,70 мл, 10,7 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Летучие вещества удаляли *in vacuo*. К реакционной смеси добавляли безводный тетрагидрофуран (7,0 мл), *N,N*-диизопропилэтиламин (1,25 мл, 7,10 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,272 г, 1,07 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,089 г, 0,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды к реакционной смеси добавляли 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,091 г, 0,36 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,030 г, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды к реакционной смеси добавляли метанол (7,0 мл) и 5 М гидроксид натрия (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (150 мл) и органическую фазу промывали водой (50 мл), насыщенным хлоридом аммония (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Смесь сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-65% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,130 г, выход 78%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,32 (с, 1H), 8,88 (с, 2H), 8,63 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,45 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,39 (тд, *J*=9,1, 4,6 Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 2H), 5,79 (с, 1H), 3,19 (септ., *J*=6,9 Гц, 1H), 2,69 (т, *J*=6,0 Гц, 2H), 2,61 (т, *J*=14,5 Гц, 2H), 2,14 (тт, *J*=13,9, 6,9 Гц, 2H), 1,28 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 471,2 (M+1).

Пример 628

Синтез *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(1,4,4-трифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид

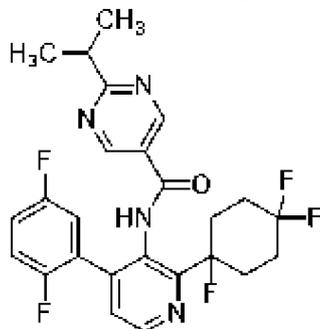


Стадия 1. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-2-(1,4,4-трифторциклогексил)пиридин-3-амина



К смеси 1-(3-амино-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-2-ил)-4,4-дифторциклогексан-1-ола (0,257 г, 0,756 ммоль) в безводном дихлорметане (7,6 мл) при 0°C добавляли диэтиламиносеры трифторид (0,50 мл, 3,8 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили водой (20 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 50 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-45% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,246 г, выход 95%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,99 (дд, *J*=4,7, 1,0 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,15-7,11 (м, 1H), 7,10-7,06 (м, 1H), 6,98 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 4,32 (с, 2H), 2,51-2,36 (м, 4H), 2,30-2,14 (м, 4H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) -93,0 (д, *J*=236 Гц), -103,7 (дд, *J*=237, 7 Гц), -117,5 (д, *J*=18 Гц), -119,8 (д, *J*=18 Гц), -165,9; МС (ИЭР+) *m/z* 343,4 (M+1).

Стадия 2. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(1,4,4-трифторциклогексил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-2-(1,4,4-трифторциклогексил)пиридин-3-амина (0,125 г, 0,370 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (7,3 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,64 мл, 3,7 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,280 г, 1,10 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,067 г, 0,40 ммоль).

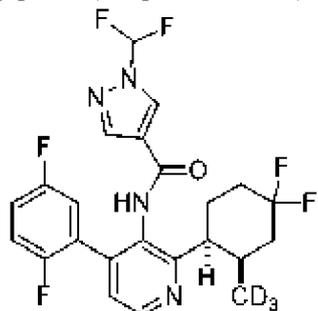
Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды к реакционной смеси добавляли 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,093 г, 0,37 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,030 г, 0,183 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили метанолом (7,5 мл) и 10 М гидроксидом натрия (1 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Реакционную смесь разводили насыщенным хлоридом аммония (75 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 75 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-50% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,132 г, выход 74%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,32 (с, 1H), 8,91 (с, 2H), 8,68 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,57 (дд, *J*=4,8, 0,7 Гц, 1H), 7,38 (тд, *J*=9,5, 4,5 Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 3,18 (септ., *J*=6,9 Гц, 1H), 2,43-2,22 (м, 4H), 2,19-1,99 (м, 4H), 1,27 (д, *J*=6,9 Гц, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -91,0 (д, *J*=234 Гц), -102,5 (д, *J*=234, 7 Гц), -119,7 (дд, *J*=503, 14 Гц), -165,8; МС (ИЭР+) *m/z* 491,2 (M+1).

#### Пример 629

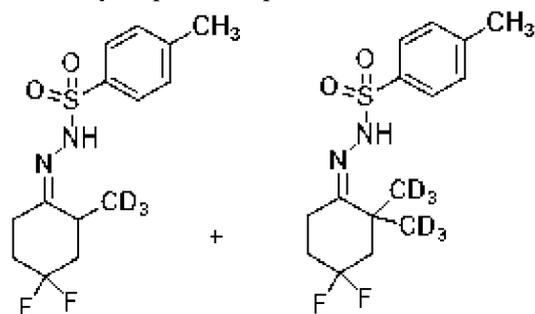
##### Синтез

*N*-(2-(*cis*-4,4-дифтор-2-(метил-*d*<sub>3</sub>)циклогексил)-4-(2,5-

дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(диформетил)-1*H*-пиразол-4-карбоксоамида



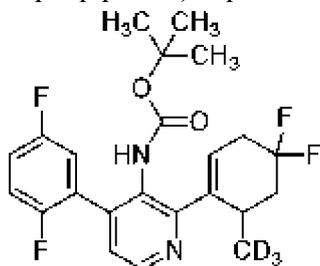
Стадия 1. Получение *N'*-(4,4-дифтор-2-(метил-*d*<sub>3</sub>)циклогексилиден)-4-метилбензолсульфоногидразида и *N'*-(4,4-дифтор-2,2-бис(метил-*d*<sub>3</sub>)циклогексилиден)-4-метилбензолсульфоногидразида



К смеси 4,4-дифторциклогексанона (8,00 г, 60,0 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (240 мл) при -78°C по каплям добавляли 1 М бис(триметилсилил)амид лития в безводном тетрагидрофуране (60,0 мл, 60,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 20 минут. К реакционной смеси добавляли йодметан-*d*<sub>3</sub>

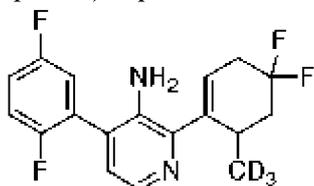
(3,71 мл, 60,0 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до температуры окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили насыщенным хлоридом аммония (300 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 300 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. К реакционной смеси в метаноле (160 мл) добавляли *пара*-толуолсульфонгидразид (12,22 г, 65,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-16% этилацетата в гептане, с получением указанных в заголовке соединений в виде бесцветного твердого вещества (4,74 г, ~30% диметилированный): МС (ИЭР+)  $m/z$  320,4 (M+1), 337,4 (M+1)

Стадия 2. Получение *трет*-бутил(2-(4,4-дифтор-6-(метил- $d_3$ )циклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата



Смесь *трет*-бутил(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата (3,37 г, 9,88 ммоль) в диоксане (66 мл) дегазировали азотом в течение 20 минут. К реакционной смеси добавляли  $N'$ -(4,4-дифтор-2-(метил- $d_3$ )циклогексиден)-4-метилбензолсульфоногидразид, содержащий ~30%  $N'$ -(4,4-дифтор-2,2-бис(метил- $d_3$ )циклогексиден)-4-метилбензолсульфоногидраза (4,735 г), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (1,36 г, 1,48 ммоль), трициклогексилфосфина тетрафторборат (1,13 г, 3,06 ммоль) и *трет*-бутоксид лития (2,77 г, 34,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили этилацетатом (300 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-25% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде красного масла (2,37 г, выход 55%): МС (ИЭР+)  $m/z$  440,4 (M+1).

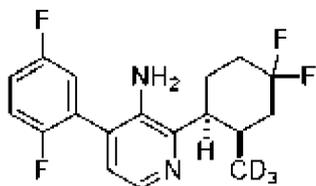
Стадия 2. 2-(4,4-дифтор-6-(метил- $d_3$ )циклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амин



К смеси *трет*-бутил(2-(4,4-дифтор-6-(метил- $d_3$ )циклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-

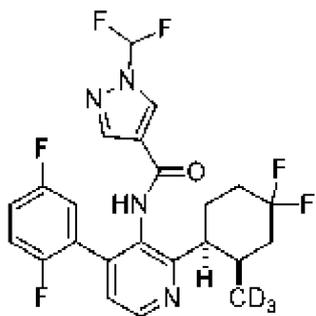
дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата (2,37 г, 5,39 ммоль) в безводном диоксане (11 мл) добавляли 4,0 М хлористоводородную кислоту в безводном диоксане (4,70 мл, 135 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. К реакционной смеси добавляли 4,0 М хлористоводородную кислоту в безводном диоксане (1,90 мл, 53,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили насыщенным бикарбонатом натрия (200 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 150 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-100% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (1,77 г, выход 97%): МС (ИЭР+)  $m/z$  340,4 (M+1).

Стадия 3. Получение 2-(*анти*-4,4-дифтор-2-(метил- $d_3$ )циклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амин



Смесь 2-(4,4-дифтор-6-(метил- $d_3$ )циклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амин (1,54 г, 4,55 ммоль) в этаноле (45 мл) и уксусной кислоте (0,31 мл, 5,5 ммоль) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли формиат аммония (8,61 г, 137 ммоль) и 20% гидроксид палладия на углероде (1,28 г). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды к реакционной смеси добавляли формиат аммония (8,61 г, 137 ммоль) и 20% гидроксид палладия на углероде (1,28 г). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили этилацетатом (300 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали карбонатом калия (100 мл), солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-15% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,666 г, выход 43%): МС (ИЭР+)  $m/z$  342,2 (M+1).

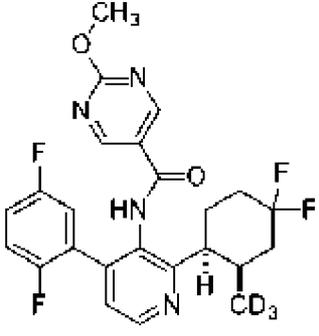
Стадия 4. Получение *N*-(2-(*син*-4,4-дифтор-2-(метил- $d_3$ )циклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(диформетил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид



К смеси 2-(*син*-4,4-дифтор-2-(метил- $d_3$ )циклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амин (0,105 г, 0,308 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (6,20 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (1,10 мл, 6,15 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,393 г, 1,54 ммоль) и 1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновую кислоту (0,150 г, 0,923 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 24 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды к реакционной смеси добавляли 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,079 г, 0,31 ммоль) и 1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновую кислоту (0,025 г, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 100 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным хлоридом аммония (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии с использованием градиента 10-95% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,073 г, выход 49%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,94 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,61 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,85 (т,  $J=58,8$  Гц, 1H), 7,36 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,31 (тд,  $J=9,1, 4,5$  Гц, 1H), 7,24 (тт,  $J=7,8, 3,9$  Гц, 2H), 3,43 (с, 1H), 2,58-2,41 (м, 1H), 2,34-2,01 (м, 3H), 1,96-1,78 (м, 3H); МС (ИЭР+)  $m/z$  486,3 (M+1).

#### Пример 630

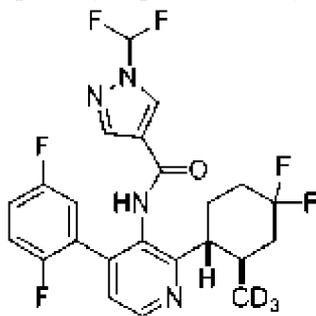
Аналогично тому, как описано в примере 629, используя соответствующим образом замещенные исходные материалы и промежуточные продукты, были получены следующие соединения:

№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР
630	 <p><i>N</i>-(2-(<i>syn</i>-4,4-дифтор-2-(метил-<i>d</i><sub>3</sub>)циклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид</p>	0,095 г 45%	478,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,23 (с, 1H), 8,87 (с, 2H), 8,63 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,39 (д, <i>J</i> =5,0 Гц, 1H), 7,34 (тд, <i>J</i> =9,3, 4,5 Гц, 1H), 7,30-7,21 (м, 2H), 3,97 (с, 3H), 3,48-3,42 (м, 1H), 2,46-2,38 (м, 1H), 2,33-2,17 (м, 2H), 2,12- 2,05 (м, 1H), 2,01-1,79 (м, 3H)

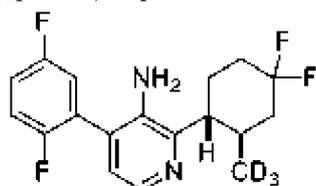
Пример 631

Синтез

(2-(*анти*-4,4-дифтор-2-(метил-*d*<sub>3</sub>)циклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(дифторметил)-1*H*-пирозол-4-карбоксамид



Стадия 1. Получение 2-(*анти*-4,4-дифтор-2-(метил-*d*<sub>3</sub>)циклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина

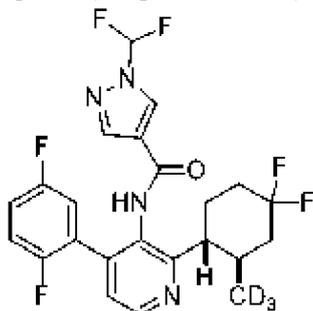


Смесь

2-(4,4-дифтор-6-(метил-*d*<sub>3</sub>)циклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина (1,54 г, 4,55 ммоль) в этаноле (45 мл) и уксусной кислоте (0,31 мл, 5,5 ммоль) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли формиат аммония (8,61 г, 137 ммоль) и 20% гидроксид палладия на углеводе (1,28 г). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч. После охлаждения до

температуры окружающей среды к реакционной смеси добавляли формиат аммония (8,61 г, 137 ммоль) и 20% гидроксид палладия (1,28 г). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили этилацетатом (300 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали карбонатом калия (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-15% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,325 г, выход 21%): МС (ИЭР+)  $m/z$  342,2 (M+1).

Стадия 2. Получение *N*-(2-(анти-4,4-дифтор-2-(метил- $d_3$ )циклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамид

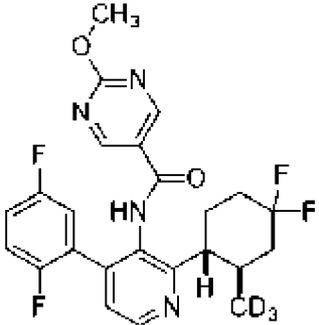


К смеси 2-(анти-4,4-дифтор-2-(метил- $d_3$ )циклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амин (0,105 г, 0,308 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (6,20 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,10 мл, 6,15 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,393 г, 1,54 ммоль) и 1-(дифторметил)-1*H*-пиразол-4-карбоновую кислоту (0,150 г, 0,923 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 24 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили 1 М гидроксидом натрия (50 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 100 мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным хлоридом аммония (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-95% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,064 г, выход 43%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,92 (д,  $J=0,3$  Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,62 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,80 (д,  $J=58,8$  Гц, 1H), 7,34-7,20 (м, 4H), 2,79-2,77 (м, 1H), 2,27-2,22 (м, 1H), 2,08 (д,  $J=3,5$  Гц, 2H), 1,90-1,57 (м, 4H); МС (ИЭР+)  $m/z$  486,4 (M+1).

#### Пример 632

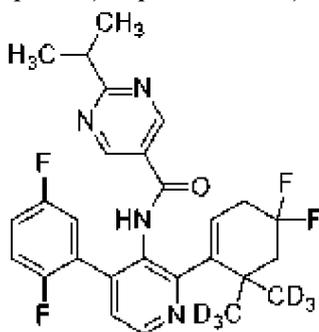
Аналогично тому, как описано в примере 631, используя соответствующим образом замещенные исходные материалы и промежуточные продукты, были получены следующие соединения:

№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+)	$^1\text{H}$ ЯМР

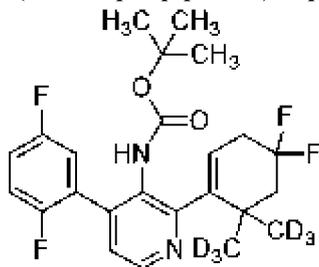
			<i>m/z</i>	
632	 <p><i>N</i>-(2-(<i>анти</i>-4,4-дифтор-2-(метил-<i>d</i><sub>3</sub>)циклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид</p>	0,050 г 34%	478,3 ( <i>M</i> +1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,23 (с, 1H), 8,88 (с, 2H), 8,64 (д, <i>J</i> =4,9 Гц, 1H), 7,34 (дк, <i>J</i> =9,6, 4,7 Гц, 2H), 7,28-7,23 (м, 2H), 3,98 (с, 3H), 2,84 (т, <i>J</i> =8,4 Гц, 1H), 2,27-2,21 (м, 1H), 2,08-2,05 (м, 2H), 1,95-1,61 (м, 4H)

## Пример 633

Синтез *N*-(2-(4,4-дифтор-6,6-бис(метил-*d*<sub>3</sub>)циклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоамида



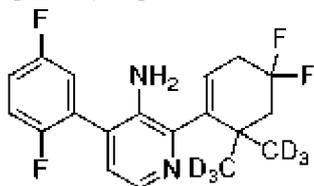
Стадия 1. Получение *трет*-бутил (2-(4,4-дифтор-6,6-бис(метил-*d*<sub>3</sub>)циклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата



Смесь *трет*-бутил(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата (3,27 г, 9,48 ммоль) в диоксане (66 мл) дегазировали азотом в течение 20 минут. К реакционной смеси добавляли *N'*-(4,4-дифтор-2-(метил-*d*<sub>3</sub>)циклогексилиден)-4-метилбензолсульфоногидразид, содержащий 30% *N'*-(4,4-дифтор-2,2-бис(метил-*d*<sub>3</sub>)циклогексилиден)-4-метилбензолсульфоногидразида (4,74 г),

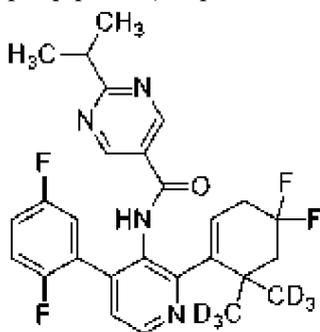
трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (1,36 г, 1,48 ммоль), трициклогексилфосфина тетрафторборат (1,13 г, 3,06 ммоль) и *трет*-бутоксид лития (2,77 г, 34,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили этилацетатом (300 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой (100 мл), соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-25% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (0,664 г, выход 15%): МС (ИЭР+)  $m/z$  457,4 (M+1).

Стадия 2. Получение 2-(4,4-дифтор-6,6-бис(метил- $d_3$ )циклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина



К *трет*-бутил(2-(4,4-дифтор-6-(метил- $d_3$ )циклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамату (0,664 г, 1,45 ммоль) добавляли 4,0 М хлористоводородную кислоту в безводном диоксане (18,2 мл, 72,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили этилацетатом (150 мл). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным карбонатом калия (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Очисткой остатка с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-50% этилацетата в гептане, получали указанное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества (0,779 г, выход 150%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,07 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,19-7,08 (м, 3H), 6,97 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 5,63 (квинтет,  $J=3,3$  Гц, 1H), 3,81 (с, 2H), 2,72 (тд,  $J=14,1$ , 3,8 Гц, 2H), 2,13 (т,  $J=14,9$  Гц, 2H); МС (ИЭР+)  $m/z$  357,4 (M+1).

Стадия 3. Получение *N*-(2-(4,4-дифтор-6,6-бис(метил- $d_3$ )циклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



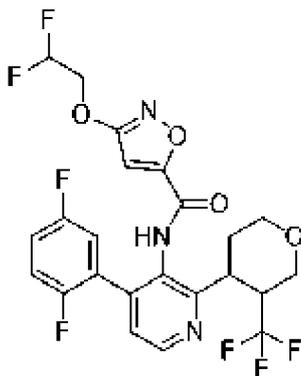
К смеси 2-(4,4-дифтор-6,6-бис(метил- $d_3$ )циклогекс-1-ен-1-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина (0,100 г, 0,281 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (5,6 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,49 мл, 2,8 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния

йодид (0,215 г, 0,841 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,070 г, 0,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию смесь развели метанолом (5 мл) и 5 М гидроксидом натрия (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 15 минут. Реакционную смесь развели этилацетатом (150 мл) и органическую фазу промывали водой (50 мл), насыщенным хлоридом аммония (50 мл), соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-75% этилацетата в гептане. Дальнейшей очисткой с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии с использованием градиента 10-95% ацетонитрила в воде в качестве элюента получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного твердого вещества (0,071 г, выход 50%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,13 (с, 1H), 8,80 (с, 2H), 8,63 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,45 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,37 (тд, *J*=8,9, 4,5 Гц, 1H), 7,27 (тт, *J*=8,0, 4,0 Гц, 2H), 5,61-5,54 (м, 1H), 3,17 (септ., *J*=6,9 Гц, 1H), 2,69 (тд, *J*=14,6, 3,3 Гц, 2H), 2,06 (т, *J*=15,2 Гц, 2H), 1,27 (дд, *J*=6,9, 0,8 Гц, 6H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ -87,9, -119,1 (д, *J*=17 Гц), -120,6 (д, *J*=18 Гц); МС (ИЭР+) *m/z* 505,4 (M+1).

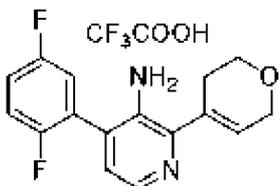
Пример 634

Синтез

3-(2,2-дифторэтоксид)-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид



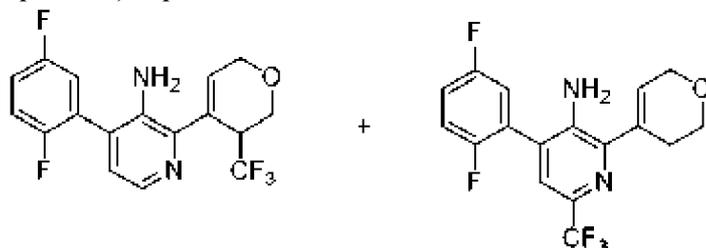
Стадия 1. Получение соли 4-(2,5-дифторфенил)-2-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-амин и 2,2,2-трифторуксусной кислоты



Смесь *tert*-бутил(2-хлор-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)карбамата (3,00 г, 8,80 ммоль) в диоксане (44 мл) и воде (4,9 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) и дихлорметана (0,745 г, 0,880 ммоль), сложный пинаколовый эфир 3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-бороновой кислоты (2,40 г, 11,4 ммоль) и карбонат калия (3,04 г, 22,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

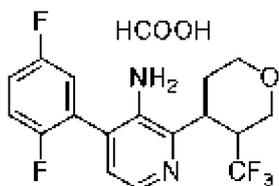
85°C в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили этилацетатом (400 мл) и фильтровали через целит. Органический слой промывали насыщенным хлоридом аммония (200 мл) и соевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. К остатку добавляли дихлорметан (29 мл) и 4 М хлористоводородную кислоту в безводном 1,4-диоксане (33,0 мл, 132 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный карбонат калия (200 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 200 мл). Объединенные органические фракции промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-50% этилацетата в гептане, а затем суспендировали в диэтиловом эфире (50 мл) и 2,2,2-трифторуксусной кислоте (5 мл) и фильтровали, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (2,57 г, выход 73%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,23 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,31-7,21 (м, 2H), 7,13 (ддд, J=8,0, 5,3, 2,8 Гц, 1H), 6,37-6,34 (м, 1H), 4,37 (к, J=2,7 Гц, 2H), 4,01 (т, J=5,3 Гц, 2H), 2,62-2,56 (м, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ -75,6, -115,8 (д, J=18 Гц), -118,9 (д, J=18 Гц); МС (ИЭР+) *m/z* 289,2 (M+1).

Стадия 2. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-(трифторметил)-3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-амин и 4-(2,5-дифторфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-амин



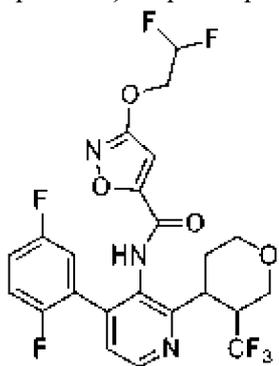
Смесь соли 4-(2,5-дифторфенил)-2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-амин и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (1,50 г, 3,73 ммоль) и безводного диметилсульфоксида (37 мл) обрызгивали азотом в течение 10 минут. К смеси добавляли трис(2,2'-бипиридил)дихлоррутения (II) гексагидрат (0,060 г, 0,093 ммоль) и 5-(трифторметил)добензотиофена трифторметилсульфонат. Сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 18 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (200 мл) и органическую фазу промывали насыщенным хлоридом аммония (75 мл), соевым раствором (75 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *в вакууме*. Остаток подвергали колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-100% этилацетата в гептане, с получением указанных в заголовке соединений в виде красного масла (0,391 г, смесь региоизомеров, выход 29%).

Стадия 3. Получение соли 4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-(трифторметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-3-амин и муравьиной кислоты



Смесь 4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-(трифторметил)-3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-амин и 4-(2,5-дифторфенил)-2-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-амин (0,391 г, 1,10 ммоль) в этаноле (11 мл) и уксусной кислоте (0,26 мл, 4,4 ммоль) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли формиат аммония (0,693 г, 11,0 ммоль) и 20% гидроксид палладия на углероде (0,170 г). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили этилацетатом (200 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали карбонатом калия (50 мл), солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-100% этилацетата в гептане. Остаток далее очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 15-95% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,139 г, выход 31%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ 8,13 (с, 0,6H), 7,95 (т, *J*=4,6 Гц, 1H), 7,23 (дкд, *J*=16,4, 8,4, 4,1 Гц, 2H), 7,12 (ддд, *J*=8,5, 5,5, 3,1 Гц, 1H), 6,95 (дд, *J*=9,9, 4,8 Гц, 1H), 4,97 (ушир. с, 3H), 4,32 (д, *J*=12,5 Гц, 1H), 4,14 (д, *J*=10,7 Гц, 1H), 3,78 (д, *J*=12,4 Гц, 1H), 3,61 (тд, *J*=11,6, 2,1 Гц, 1H), 3,52-3,50 (м, 1H), 2,97-2,95 (м, 1H), 2,72 (к, *J*=12,6 Гц, 1H), 1,65 (д, *J*=14,1 Гц, 1H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ -62,1, -119,8, -121,5; МС (ИЭР+) *m/z* 359,4 (M+1).

Стадия 4. Получение 3-(2,2-дифторэтокси)-*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-ил)изоксазол-5-карбоксамид



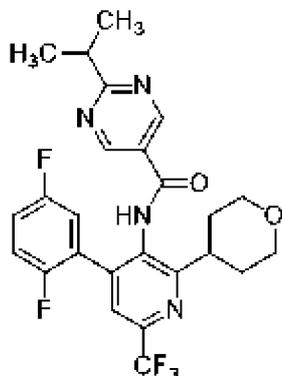
К смеси соли 4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-(трифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-амин и муравьиной кислоты (0,139 г, 0,344 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (7,0 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,60 мл, 3,4 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,264 г, 1,03 ммоль) и 3-(2,2-дифторэтокси)изоксазол-5-карбоновую кислоту (0,080 г, 0,41 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды к реакционной смеси добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,30 мл, 1,8 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния

йодид (0,131 г, 0,517 ммоль) и 3-(2,2-дифторэтоксид)изоксазол-5-карбоновую кислоту (0,066 г, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды к реакционной смеси добавляли метанол (5 мл) и 5 М гидроксид натрия (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Реакционную смесь разводили 1 М гидроксидом натрия (25 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл). Органическую фазу промывали насыщенным хлоридом аммония (25 мл) и соевым раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-85% этилацетата в гептане. Остаток далее очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 10-85% ацетонитрила в воде, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,126 г, выход 69%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,66 (с, 1H), 8,66 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,42 (д,  $J=4,9$  Гц, 1H), 7,28 (ддтд,  $J=33,6, 16,7, 8,2, 4,1$  Гц, 3H), 6,96 (с, 1H), 6,41 (тт,  $J=53,9, 3,1$  Гц, 1H), 4,56 (тд,  $J=15,0, 3,1$  Гц, 2H), 4,22 (дд,  $J=12,3, 2,2$  Гц, 1H), 4,11-4,08 (м, 1H), 3,74 (с, 1H), 3,64 (д,  $J=11,6$  Гц, 1H), 3,57-3,52 (м, 1H), 2,86 (с, 1H), 2,67-2,54 (м, 1H), 1,59 (д,  $J=13,1$  Гц, 1H); МС (ИЭР+)  $m/z$  534,2 (M+1).

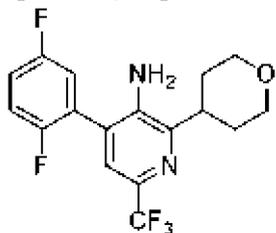
#### Пример 635

##### Синтез

*N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



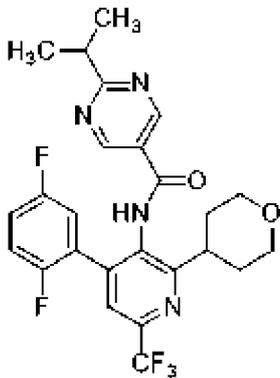
Стадия 1. Получение 4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-амин



Смесь 4-(2,5-дифторфенил)-2-(3-(трифторметил)-3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-амин и 4-(2,5-дифторфенил)-2-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-амин (0,391 г, 1,10 ммоль) в этаноле (11 мл) и уксусной кислоте (0,26 мл, 4,4 ммоль) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси

добавляли формиат аммония (0,693 г, 11,0 ммоль) и 20% гидроксид палладия на углероде (0,170 г). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разводили этилацетатом (200 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали карбонатом калия (50 мл) и соевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-100% этилацетата в гептане. Остаток далее очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 15-95% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,063 г, выход 16%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ 7,32 (с, 1H), 7,30-7,21 (м, 2H), 7,16 (ддд, *J*=8,7, 5,6, 3,1 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,01 (дд, *J*=11,1, 3,8 Гц, 2H), 3,55 (тд, *J*=11,8, 2,0 Гц, 2H), 3,08 (тт, *J*=11,3, 3,8 Гц, 1H), 1,87 (тд, *J*=12,1, 4,0 Гц, 2H), 1,77-1,73 (м, 2H); <sup>19</sup>F ЯМР (376 МГц, CD<sub>3</sub>CN) δ -66,9, -119,7, -121,7; МС (ИЭР+) *m/z* 359,4 (M+1).

Стадия 2. Получение *N*-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид



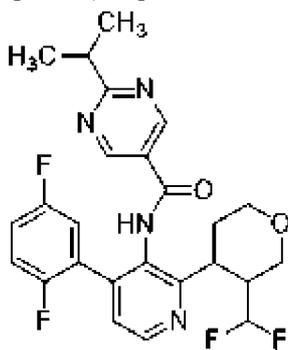
К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-6-(трифторметил)пиридин-3-амин (0,063 г, 0,18 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (3,5 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,31 мл, 1,8 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,135 г, 0,529 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,044 г, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды к реакционной смеси добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (0,15 мл, 0,84 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,090 г, 0,35 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,029 г, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 6 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили метанолом (5 мл) и 5 М гидроксидом натрия (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Реакционную смесь разводили 1 М гидроксидом натрия (25 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (100 мл). Органическую фазу промывали насыщенным хлоридом аммония (25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 15-100% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного

твёрдого вещества (0,049 г, выход 55%):  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  10,63 (с, 1H), 8,96 (с, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,34 (дтт,  $J=26,1, 8,6, 4,3$  Гц, 3H), 3,93 (дд,  $J=10,9, 3,3$  Гц, 2H), 3,44 (с, 3H), 3,20 (септ.,  $J=6,9$  Гц, 1H), 1,87 (к,  $J=11,5$  Гц, 2H), 1,66 (д,  $J=12,5$  Гц, 2H), 1,29 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H);  $^{19}\text{F}$  ЯМР (376 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  -66,4, -118,5 (д,  $J=18$  Гц), -120,1 (д,  $J=18$  Гц); МС (ИЭР+)  $m/z$  507,2 (M+1).

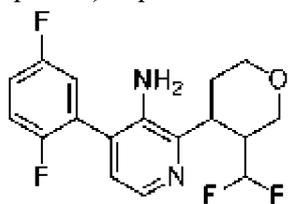
Пример 636

Синтез

*N*-(2-(3-(дифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида

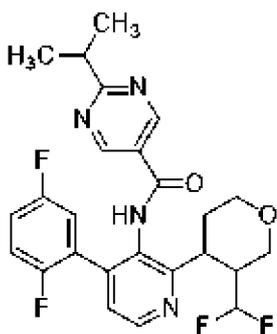


Стадия 1. Получение 2-(3-(дифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-амина



Смесь соли 4-(2,5-дифторфенил)-2-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-амина и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (дифторметансульфинат цинка (II) (0,360 г, 2,45 ммоль) и трис[2-фенилпиридинато- $\text{C}^2, \text{N}$ ]иридия (III) (0,002 г, 0,003 ммоль) в диметилсульфоксиде (3,1 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. Сосуд герметично закрывали и реакционную смесь перемешивали перед лампами Kessil PR160L (440 нм) в течение 22 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (75 мл) и органическую фазу промывали насыщенным хлоридом аммония (25 мл) и соевым раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью обращенно-фазной колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-95% ацетонитрила в воде, что содержит 0,5% муравьиной кислоты, с получением указанных в заголовке соединений в виде бесцветного масла (0,064 г, что содержит ~73% 4-(2,5-дифторфенил)-2-(3,6-дигидро-2*H*-пиран-4-ил)пиридин-3-амина, как установлено с помощью ЖХМС).

Стадия 2. Получение *N*-(2-(3-(дифторметил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамида



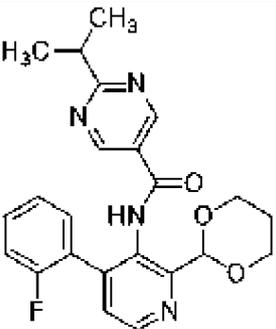
К смеси 4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-6-

(трифторметил)пиридин-3-амин (0,063 г, 0,18 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (3,5 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,33 мл, 1,9 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,144 г, 0,564 ммоль) и 2-изопропилпиримидин-5-карбоновую кислоту (0,047 г, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили 1 М гидроксидом натрия (25 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (75 мл). Органическую фазу промывали насыщенным хлоридом аммония (25 мл), соевым раствором (25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-100% этилацетата в гептане. Остаток разводили 3 мл метанола и добавляли 5 М NaOH (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. Реакционную смесь разводили насыщенным карбонатом калия (25 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (2 × 50 мл). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 20-100% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,005 г, выход 5%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,39 (с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,63 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,42 (д, *J*=4,9 Гц, 1H), 7,36 (тд, *J*=9,2, 4,6 Гц, 1H), 7,26 (дтд, *J*=12,7, 8,6, 3,8 Гц, 2H), 6,13 (тд, *J*=56,2, 6,1 Гц, 1H), 4,14 (д, *J*=11,4 Гц, 1H), 3,97 (д, *J*=10,2 Гц, 1H), 3,74-3,51 (м, 4H), 3,19 (септ., *J*=6,9 Гц, 1H), 1,62 (д, *J*=13,8 Гц, 1H), 1,28 (д, *J*=6,9 Гц, 6H), 1,23 (с, 1H); МС (ИЭР+) *m/z* 489,2 (M+1).

Пример 637

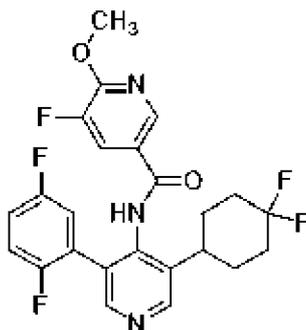
Аналогичным способом, как описано в примерах, раскрытых в данном документе, с использованием соответствующим образом замещенных исходных материалов и промежуточных соединений, получали следующие соединения:

№ примера	Структура Название	Количество Выход	МС (ИЭР+) <i>m/z</i>	<sup>1</sup> H ЯМР

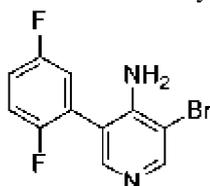
637	 <p data-bbox="359 504 702 806"><i>N</i>-(2-(1,3-диоксан-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	0,071 г 50%	423,2 (M+1)	(400 МГц, ДМСО- <i>d</i> <sub>6</sub> ) $\delta$ 10,25 (с, 1H), 8,97 (с, 2H), 8,61 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,52- 7,51 (м, 1H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,30-7,26 (м, 1H), 7,21 (тд, $J=7,5, 1,1$ Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 4,10 (дд, $J=11,0, 4,7$ Гц, 2H), 3,92-3,87 (м, 2H), 3,18 (септ, $J=6,9$ Гц, 1H), 1,95-1,83 (м, 1H), 1,40 (д, $J=13,4$ Гц, 1H), 1,28 (д, $J=6,9$ Гц, 6H)
-----	---	----------------	----------------	--

## Пример 638

Синтез *N*-(3-(4,4-дифторциклогексил)-5-(2,5-дифторфенил)пиридин-4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамида



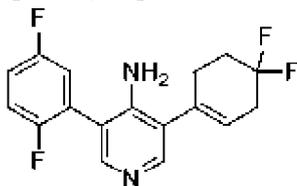
## Стадия 1. Получение 3-бром-5-(2,5-дифторфенил)пиридин-4-амина



Смесь 4-амино-3,5-дибромпиридина (3,00 г, 11,9 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (74 мл) и воде (36 мл), 2,5-дифторфенилбороновой кислоты (2,07 г, 13,1 ммоль) и карбоната натрия (3,29 г, 23,8 ммоль) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли *транс*-дихлорбис(трифенилфосфин)палладий (II) (0,418 г, 0,600 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2,5 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили водой (200 мл) и водную фазу экстрагировали с помощью этилацетата (3 × 200 мл). Объединенные органические фазы сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-75% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного

твердого вещества (0,862 г, выход 25%): МС (ИЭР+)  $m/z$  285,2 (M+1), 287,2 (M+1).

Стадия 2. Получение 3-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-5-(2,5-дифторфенил)пиридин-4-амина



Смесь 3-бром-5-(2,5-дифторфенил)пиридин-4-амина (0,862 г, 3,02 ммоль) в диоксане (30 мл) и воде (7,6 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли карбонат натрия (2,09 г, 15,1 ммоль), 2-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,885 г, 3,63 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,699 г, 0,604 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды к реакционной смеси добавляли этилацетат (200 мл) и реакционную смесь фильтровали через слой целита. Объединенный фильтрат промывали насыщенным хлоридом аммония (2 × 75 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-100% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде розового масла (0,826 г, выход 85%): МС (ИЭР+)  $m/z$  323,2 (M+1).

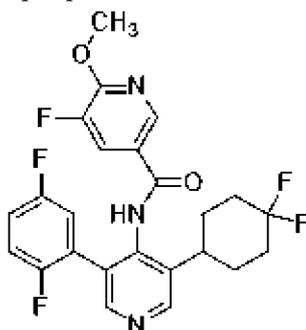
Стадия 3. Получение соли 3-(4,4-дифторциклогексил)-5-(2,5-дифторфенил)пиридин-4-амина и уксусной кислоты



Смесь 3-(4,4-дифторциклогекс-1-ен-1-ил)-5-(2,5-дифторфенил)пиридин-4-амина (0,826 г, 2,56 ммоль) в метаноле (13,0 мл), этилацетате (13,0 мл) дегазировали азотом в течение 10 минут. К реакционной смеси добавляли 10% палладий на углеродном носителе (0,273 г). Реакционную смесь дегазировали водородом в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере водорода в течение 18 ч. К реакционной смеси добавляли уксусную кислоту (0,44 мл, 7,7 ммоль) и 10% палладий на углеродном носителе (0,273 г). Реакционную смесь дегазировали водородом в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в атмосфере водорода в течение 5 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом (150 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 5-100% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,579 г, выход 60%): МС (ИЭР+)  $m/z$  325,2 (M+1).

Стадия 4. Получение N-(3-(4,4-дифторциклогексил)-5-(2,5-дифторфенил)пиридин-

## 4-ил)-5-фтор-6-метоксиникотинамида

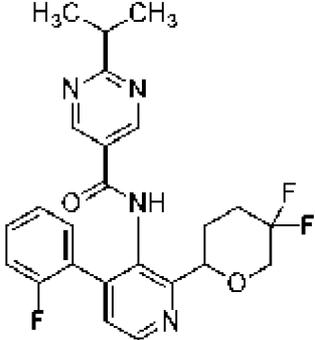
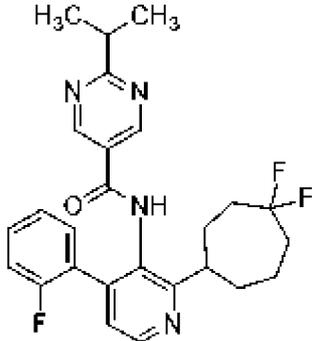


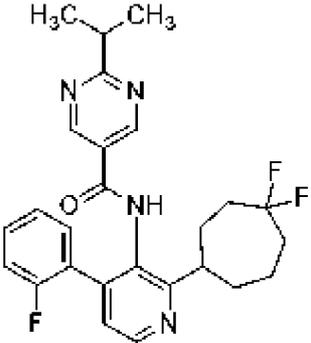
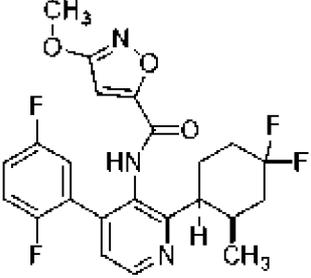
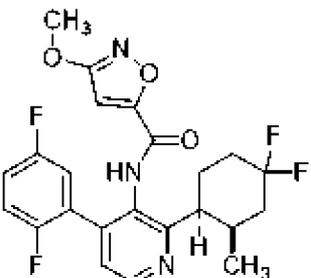
К смеси соли 3-(4,4-дифторциклогексил)-5-(2,5-дифторфенил)пиридин-4-амина и уксусной кислоты (0,100 г, 0,260 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (3,0 мл) добавляли *N, N*-диизопропилэтиламин (0,54 мл, 3,1 ммоль), 2-хлор-1-метилпиридиния йодид (0,158 г, 0,617 ммоль) и 5-фтор-6-метоксиникотиновую кислоту (0,063 г, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 3 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь разводили этилацетатом (75 мл) и органическую фазу промывали насыщенным хлоридом аммония (3 × 25 мл), сушили над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя градиентом 15-100% этилацетата в гептане, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (0,033 г, выход 18%): <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 10,21 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,37 (д, *J*=1,4 Гц, 1H), 7,93-7,90 (м, 1H), 7,31 (тд, *J*=9,4, 4,6 Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 2H), 4,00 (с, 3H), 3,00 (т, *J*=11,8 Гц, 1H), 2,14-2,09 (м, 2H), 1,99-1,77 (м, 6H); МС (ИЭР+) *m/z* 478,2 (M+1).

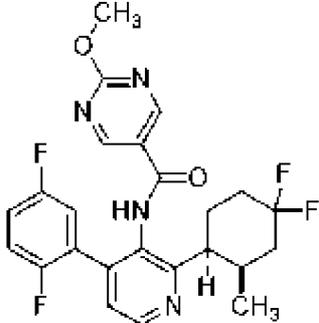
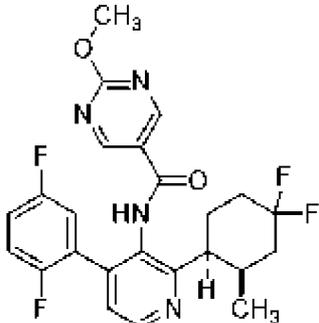
## Пример 639-666

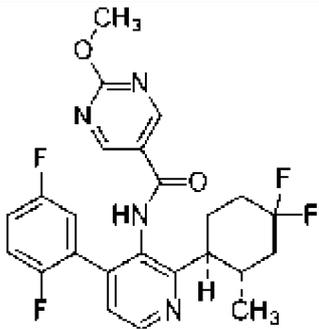
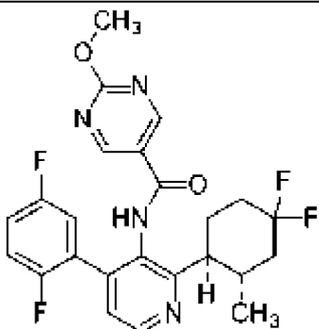
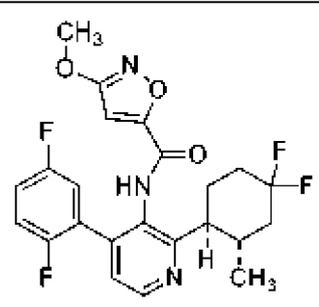
Одиночные энантиомеры данных примеров получали с помощью хиральной СФХ с применением указанных условий:

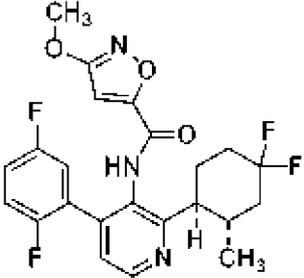
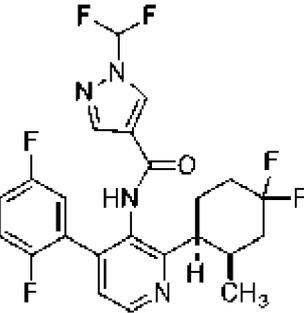
№ примера	Структура Название P1 или P2	СФХ Условия	Время удерживания (R <sub>t</sub> ), э. и.; <sup>1</sup> H ЯМР; МС (ИЭР+) <i>m/z</i>
639	 <i>N</i> -(2-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(2-пропил)-5-метилпиридин-2-ил)-5-(2,5-дифторфенил)пиридин-4-амин	Колонка Chiralpak AD-3 (50 мм × 4,6 мм, 3 мкм), элюируя с помощью 5-40% метанола, содержащего 0,05% диэтиламина в диоксиде	0,957 мин, 99%; (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,94 (с, 3H), 8,56 (д, <i>J</i> =5,2 Гц, 1H), 7,46-7,32 (м, 3H), 7,24-7,19 (м, 1H), 7,13 (т, <i>J</i> =9,2 Гц, 1H), 5,06-4,97 (м, 1H), 4,13 (тд, <i>J</i> =23,2, 6,2, 2,6 Гц, 1H), 3,83-3,67 (м, 1H), 3,28 (к, <i>J</i> =6,8 Гц, 1H), 2,40-2,28 (м, 1H), 2,25-2,07 (м, 3H), 1,37 (д, <i>J</i> =6,8 Гц, 6H); 457,2 (M+1)

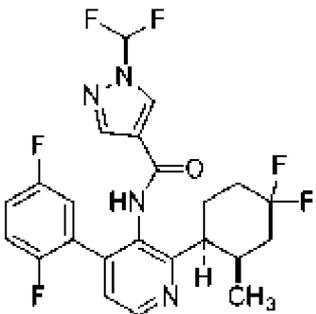
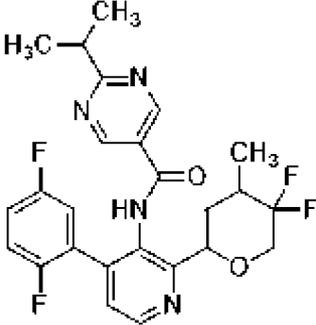
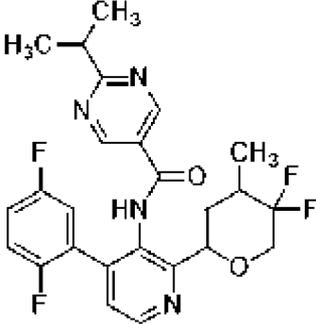
	<p>фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>углерода в сверхкритическом состоянии</p>	
640	 <p>N-(2-(5,5-дифтортетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>Колонка Chiralpak AD-3 (50 мм × 4,6 мм, 3 мкм), элюируя с помощью 5-40% метанола, содержащего 0,05% диэтиламина в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,16 мин, 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,97-8,85 (м, 3H), 8,56 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,43-7,30 (м, 3H), 7,24-7,17 (м, 1H), 7,12 (т, J=9,2 Гц, 1H), 4,94-4,85 (м, 1H), 4,17-4,05 (м, 1H), 3,80-3,65 (м, 1H), 3,28 (т, J=6,8, 13,8 Гц, 1H), 2,41-2,26 (м, 1H), 2,24-1,99 (м, 3H), 1,36 (д, J=6,8 Гц, 6H); 457,1 (M+1)</p>
641	 <p>N-(2-(4,4-дифторциклогептил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>Колонка Chiralpak OJ (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 25% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>0,816 мин, 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (с, 2H), 8,68 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,56-7,47 (м, 1H), 7,45-7,32 (м, 2H), 7,26-7,15 (м, 3H), 3,29 (квин., J=6,8 Гц, 1H), 3,22-3,08 (м, 1H), 2,50-2,32 (м, 1H), 2,20-1,88 (м, 7H), 1,66-1,50 (м, 2H), 1,37 (д, J=6,8 Гц, 6H); 469,4 (M+1)</p>

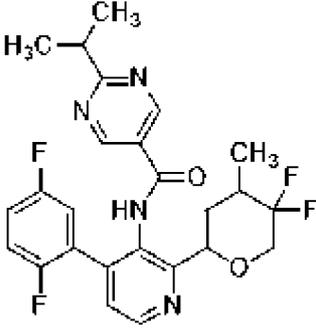
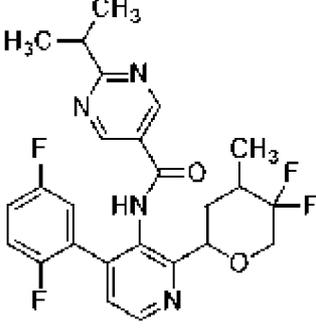
642	 <p><i>N</i>-(2-(4,4-дифторциклогептил)-4-(2-фторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P2</p>	<p>Колонка Chiralpak OJ (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 25% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,193 мин, 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (с, 2H), 8,68 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,49 (д, <i>J</i>=1,6 Гц, 1H), 7,45-7,33 (м, 2H), 7,26-7,16 (м, 3H), 3,29 (тд, <i>J</i>=6,8, 13,6 Гц, 1H), 3,14 (дт, <i>J</i>=5,2, 9,2 Гц, 1H), 2,50-2,33 (м, 1H), 2,22-1,90 (м, 7H), 1,59-1,53 (м, 2H), 1,37 (д, <i>J</i>=6,8 Гц, 6H); 469,4 (M+1)</p>
643	 <p><i>N</i>-(2-(син-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид P1</p>	<p>Колонка Chiralcel OJ (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% метанола в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>0,718 мин, 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,21 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,16-7,00 (м, 3H), 6,49 (с, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,34-3,25 (м, 1H), 2,70-2,38 (м, 2H), 2,38-2,23 (м, 1H), 2,21-2,06 (м, 1H), 2,06-1,83 (м, 3H), 0,84 (д, <i>J</i>=7,2 Гц, 3H); 464,2 (M+1)</p>
644	 <p><i>N</i>-(2-(син-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-</p>	<p>Колонка Chiralpak OJ (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% метанола в диоксиде</p>	<p>1,014 мин, 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,66 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,21 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,15-7,01 (м, 3H), 6,49 (с, 1H), 4,02 (с, 3H), 3,34-3,25 (м, 1H), 2,69-2,40 (м, 2H), 2,38-2,22 (м, 1H), 2,21-2,07 (м, 1H), 2,06-1,85 (м, 3H), 0,84 (д, <i>J</i>=7,2 Гц,</p>

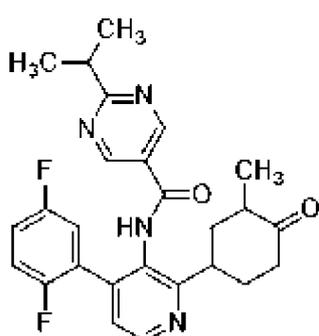
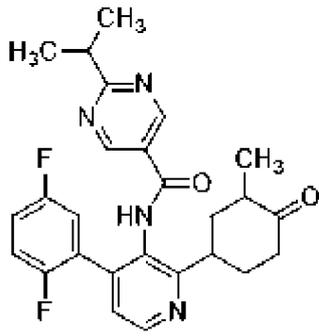
	(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид P2	углерода в сверхкритическом состоянии	3H); 464,1 (M+1)
645	 <p><i>N</i>-(2-(<i>син</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид P1</p>	Колонка Chiralpak OJ (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 30% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии	1,196 мин, 99%; (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,81 (с, 2H), 8,67 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,22 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,16-7,00 (м, 3H), 4,08 (с, 3H), 3,40-3,26 (м, 1H), 2,74-2,40 (м, 2H), 2,38-2,24 (м, 1H), 2,23-2,09 (м, 1H), 2,07-1,78 (м, 3H), 0,86 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H); МС (ИЭР+) <i>m/z</i> 475,3 (M+1)
646	 <p><i>N</i>-(2-(<i>син</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид P2</p>	Колонка Chiralpak OJ (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 30% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии	1,489 мин, 99%; (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,81 (с, 2H), 8,67 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,22 (д, <i>J</i> =4,8 Гц, 1H), 7,16-7,00 (м, 3H), 4,08 (с, 3H), 3,38-3,27 (м, 1H), 2,74-2,40 (м, 2H), 2,31 (д, <i>J</i> =4,4 Гц, 1H), 2,22-2,09 (м, 1H), 2,07-1,81 (м, 3H), 0,86 (д, <i>J</i> =7,2 Гц, 3H); 475,4 (M+1)

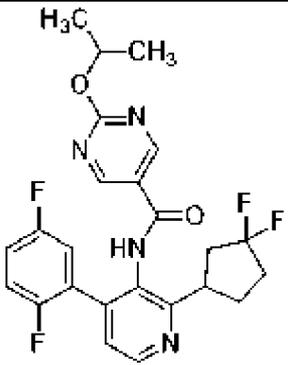
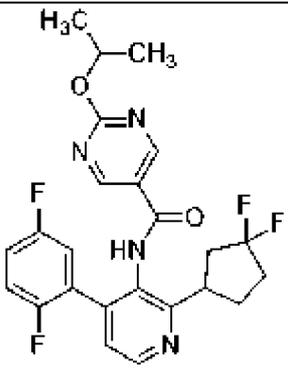
647	 <p><i>N</i>-(2-(<i>анти</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид P1</p>	<p>Колонка Chiralpak OJ (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическ ом состоянии</p>	<p>0,984 мин, 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (с, 2H), 8,72 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,44 (с, 1H), 7,21 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,16-7,01 (м, 3H), 4,09 (с, 3H), 2,68-2,55 (м, 1H), 2,51-2,35 (м, 1H), 2,23 (д, <i>J</i>=2,8 Гц, 2H), 2,16-2,04 (м, 1H), 2,04-1,93 (м, 1H), 1,85-1,64 (м, 1H), 1,59-1,42 (м, 1H), 0,75 (д, <i>J</i>=6,6 Гц, 3H); 475,1 (M+1)</p>
648	 <p><i>N</i>-(2-(<i>анти</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-метоксипиримидин-5-карбоксамид P2</p>	<p>Колонка Chiralpak OJ (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическ ом состоянии</p>	<p>1,164 мин, 98%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,83 (с, 2H), 8,72 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,21 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,16-6,99 (м, 3H), 4,09 (с, 3H), 2,68-2,57 (м, 1H), 2,43 (дд, <i>J</i>=5,2, 11,2 Гц, 1H), 2,23 (д, <i>J</i>=2,8 Гц, 2H), 2,17- 2,05 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,85-1,64 (м, 1H), 1,58-1,43 (м, 1H), 0,75 (д, <i>J</i>=6,4 Гц, 3H); 475,1 (M+1)</p>
649		<p>Колонка Chiralpak IC (250 мм × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 15% этанола,</p>	<p>0,582 мин, 98%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,62 (с, 1H), 8,64 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,39-7,20 (м, 4H), 6,83 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,83-2,71 (м, 1H), 2,33-2,18 (м, 1H), 2,16-2,00 (м, 2H), 1,96-1,57</p>

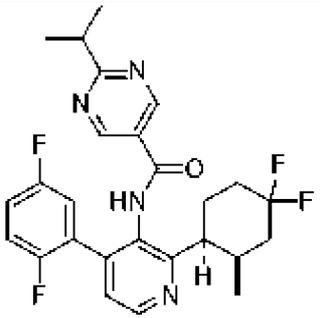
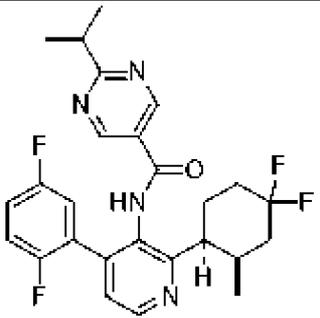
	<p><i>N</i>-(2-(<i>анти</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>(м, 4H), 0,62 (д, <math>J=6,0</math> Гц, 3H); 464,3 (M+1)</p>
650	 <p><i>N</i>-(2-(<i>анти</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-3-метоксиизоксазол-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>Колонка Chiralpak IC (250 мм × 30 мм, 5 мкм), элюируя с помощью 15% этанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>0,770 мин, 98%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,62 (с, 1H), 8,64 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,40-7,20 (м, 4H), 6,83 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,85-2,71 (м, 1H), 2,31-2,20 (м, 1H), 2,16-2,01 (м, 2H), 1,94-1,58 (м, 4H), 0,62 (д, <math>J=6,0</math> Гц, 3H); 464,3 (M+1)</p>
651	 <p><i>N</i>-(2-(<i>син</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(дифторметил)-1H-пиразол-4-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>Колонка Chiralpak AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 2-пропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>0,821 мин, 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 8,65 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,34-7,03 (м, 6H), 3,41-3,27 (м, 1H), 2,72-2,41 (м, 2H), 2,37-2,25 (м, 1H), 2,21-2,10 (м, 1H), 2,04-1,82 (м, 3H), 0,85 (д, <math>J=7,2</math> Гц, 3H); 483,1 (M+1)</p>

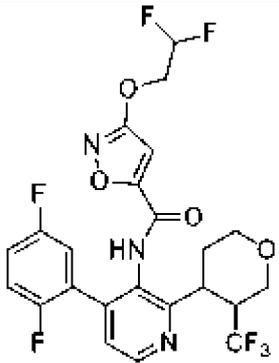
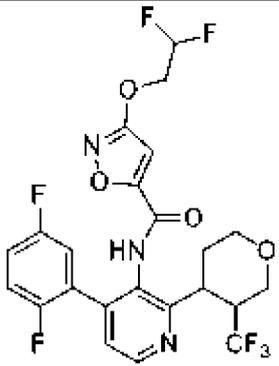
652	 <p><i>N</i>-(2-(<i>син</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-1-(дифторметил)-1<i>H</i>-пирозол-4-карбоксамид P2</p>	<p>Колонка Chiralpak AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 2- пропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическ ом состоянии</p>	<p>0,942 мин, 99%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) <math>\delta</math> 8,65 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,34- 7,04 (м, 6H), 3,41-3,29 (м, 1H), 2,73-2,40 (м, 2H), 2,37-2,25 (м, 1H), 2,21-2,09 (м, 1H), 2,06-1,80 (м, 3H), 0,85 (д, <math>J=7,2</math> Гц, 3H); 483,1 (M+1)</p>
653	 <p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтор-4-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P1, D1</p>	<p>Колонка Chiralpak AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 2- пропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическ ом состоянии</p>	<p>1,182 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,35 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,66 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,54 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 7,31-7,27 (м, 2H), 5,20- 5,18 (м, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,66-3,63 (м, 1H), 3,16 (м, 1H), 2,61-2,58 (м, 1H), 2,45-2,41 (м, 1H), 1,84-1,82 (м, 1H), 1,28 (д, <math>J=6,8</math> Гц, 6H), 1,28 (д, <math>J=7,2</math> Гц, 3H); 489,2 (M+1)</p>
654		<p>Колонка Chiralpak AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 2-</p>	<p>1,396 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,34 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,67 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,54 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,33-7,31 (м, 1H), 7,30-7,27 (м, 2H), 5,20 (д, <math>J=4,0</math> Гц, 1H), 3,86-3,68 (м,</p>

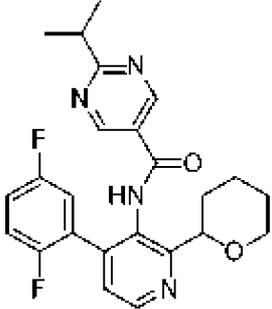
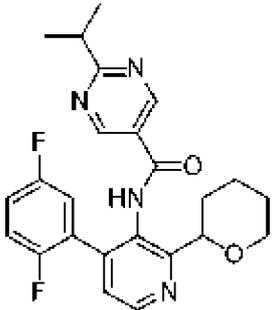
	<p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтор-4-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2, D1</p>	<p>пропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1H), 3,66-3,62 (м, 1H), 3,23-3,16 (м, 1H), 2,65-2,59 (м, 1H), 2,45-2,42 (м, 1H), 1,87-1,80 (м, 1H), 1,28 (д, <math>J=6,8</math> Гц, 6H), 1,12 (д, <math>J=7,2</math> Гц, 3H); 489,2 (M+1)</p>
655	 <p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтор-4-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1, D2</p>	<p>Колонка Chiralpak IC (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 2-пропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,135 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,34 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,67 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,54 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,33-7,31 (м, 1H), 7,30-7,27 (м, 2H), 5,20 (д, <math>J=4,0</math> Гц, 1H), 3,86-3,68 (м, 1H), 3,66-3,62 (м, 1H), 3,23-3,16 (м, 1H), 2,65-2,59 (м, 1H), 2,45-2,42 (м, 1H), 1,87-1,80 (м, 1H), 1,28 (д, <math>J=6,8</math> Гц, 6H), 1,12 (д, <math>J=7,2</math> Гц, 3H); 489,2 (M+1)</p>
656	 <p><i>N</i>-(2-(5,5-дифтор-4-метилтетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p>	<p>Колонка Chiralpak AD (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 2-пропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в</p>	<p>1,396 мин, э. и. 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) <math>\delta</math> 10,34 (с, 1H), 8,95 (с, 2H), 8,67 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,54 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,33-7,31 (м, 1H), 7,30-7,27 (м, 2H), 5,20 (д, <math>J=4,0</math> Гц, 1H), 3,86-3,68 (м, 1H), 3,66-3,62 (м, 1H), 3,23-3,16 (м, 1H), 2,65-2,59 (м, 1H), 2,45-2,42 (м, 1H), 1,87-1,80 (м, 1H), 1,28 (д, <math>J=6,8</math> Гц, 6H), 1,12 (д, <math>J=7,2</math> Гц, 3H); 489,2 (M+1)</p>

	карбоксамид P2, D2	сверхкритическ ом состоянии	
657	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)- 2-(3-метил-4- оксоциклогексил)пириди н-3-ил)-2- изопропилпиримидин-5- карбоксамид P1, D2</p>	<p>Колонка Chiralpak AD-H (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 25% этанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическ ом состоянии</p>	<p>1,532 мин, 97%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (с, 2H), 8,60 (д, <i>J</i>=5,2 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,15 (д, <i>J</i>=5,2 Гц, 1H), 7,13-6,98 (м, 3H), 3,46-3,36 (м, 1H), 3,28-3,16 (м, 1H), 2,50-2,30 (м, 3H), 2,23- 2,11 (м, 3H), 2,06-1,91 (м, 1H), 1,30 (д, <i>J</i>=6,8 Гц, 6H), 1,00 (д, <i>J</i>=6,4 Гц, 3H); 465,3 (M+1)</p>
658	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)- 2-(3-метил-4- оксоциклогексил)пириди н-3-ил)-2- изопропилпиримидин-5- карбоксамид P2, D2</p>	<p>Колонка Chiralpak AD-H (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 25% этанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическ ом состоянии</p>	<p>1,388 мин, 93%; (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91 (с, 2H), 8,60 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,54-7,49 (м, 1H), 7,15 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,12-7,00 (м, 3H), 3,47-3,36 (м, 1H), 3,30- 3,17 (м, 1H), 2,49-2,29 (м, 3H), 2,25-2,12 (м, 3H), 2,06-1,90 (м, 1H), 1,30 (д, <i>J</i>=6,8 Гц, 6H), 1,00 (д, <i>J</i>=6,4 Гц, 3H); 465,2 (M+1)</p>

659	 <p><i>N</i>-(2-(3,3-дифторциклопентил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид P1</p>	<p>Колонка Chiralpak IC (250 мм × 30 мм, 20 мкм), элюируя с помощью 15% 2-пропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,242 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,21 (с, 1H), 8,86 (с, 2H), 8,65 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,40 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,37-7,30 (м, 1H), 7,30-7,18 (м, 2H), 5,26 (септ, <i>J</i>=6,0 Гц, 1H), 3,80 (квин, <i>J</i>=8,4 Гц, 1H), 2,58 (с, 1H), 2,46-2,35 (м, 1H), 2,34-2,22 (м, 1H), 2,21-2,03 (м, 2H), 2,02-1,90 (м, 1H), 1,33 (д, <i>J</i>=6,0 Гц, 6H); 475,2 (M+1)</p>
660	 <p><i>N</i>-(2-(3,3-дифторциклопентил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропоксипиримидин-5-карбоксамид P2</p>	<p>Колонка Chiralpak IC (250 мм × 30 мм, 20 мкм), элюируя с помощью 15% 2-пропанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,468 мин, 97%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,21 (с, 1H), 8,86 (с, 2H), 8,65 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,40 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,37-7,30 (м, 1H), 7,30-7,18 (м, 2H), 5,26 (квин, <i>J</i>=6,0 Гц, 1H), 3,86-3,75 (м, 1H), 2,58-2,52 (м, 1H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,33-2,23 (м, 1H), 2,20-2,03 (м, 2H), 2,02-1,87 (м, 1H), 1,33 (д, <i>J</i>=6,0 Гц, 6H); 475,2 (M+1)</p>

661	 <p><i>N</i>-(2-(<i>син</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P1</p>	<p>Колонка Chiralcel OJ (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>0,853 мин, 99%; (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) <math>\delta</math> 8,93 (с, 2H), 8,64 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,35 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,17-7,10 (м, 2H), 3,51-3,41 (м, 1H) 3,28-3,20 (м, 1H), 2,70-2,47 (м, 1H), 2,44-2,26 (м, 2H), 2,23-2,11 (м, 1H), 2,02-1,79 (м, 3H), 1,34 (д, <math>J=6,8</math> Гц, 6H), 0,85 (д, <math>J=7,2</math> Гц, 3H); 487,2 (M+1)</p>
662	 <p><i>N</i>-(2-(<i>син</i>-4,4-дифтор-2-метилциклогексил)-4-(2,5-дифторфенил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид</p> <p>P2</p>	<p>Колонка Chiralcel OJ (250 мм × 30 мм, 10 мкм), элюируя с помощью 20% метанола, содержащего 0,1% гидроксида аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>1,205 мин, 99%; (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) <math>\delta</math> 8,93 (с, 2H), 8,64 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,35 (д, <math>J=4,8</math> Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,17-7,10 (м, 2H), 3,51-3,41 (м, 1H) 3,28-3,20 (м, 1H), 2,70-2,47 (м, 1H), 2,44-2,26 (м, 2H), 2,23-2,11 (м, 1H), 2,02-1,79 (м, 3H), 1,34 (д, <math>J=6,8</math> Гц, 6H), 0,85 (д, <math>J=7,2</math> Гц, 3H); 487,2 (M+1)</p>

663	 <p>3-(2,2-дифторэтокси)-<i>N</i>- (4-(2,5-дифторфенил)-2- (3- (трифторметил)тетрагидр о-2<i>H</i>-пиран-4- ил)пиридин-3- ил)изоксазол-5- карбоксамид P1</p>	<p>Колонка ChiralPak IG (250 мм × 10 мм), элюируя с помощью 5% метанола, содержащего 10 мМ формиата аммония в диоксиде углерода в сверхкритическ ом состоянии</p>	<p>2,40 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,67 (с, 1H), 8,65 (д, <i>J</i>=3,9 Гц, 1H), 7,42 (д, <i>J</i>=4,6 Гц, 1H), 7,28 (ддтд, <i>J</i>=32,5, 15,6, 7,9, 3,9 Гц, 3H), 6,95 (с, 1H), 6,41 (тт, <i>J</i>=53,9, 3,1 Гц, 1H), 4,56 (тд, <i>J</i>=14,9, 3,1 Гц, 2H), 4,22 (дд, <i>J</i>=12,3, 2,1 Гц, 1H), 4,11-4,07 (м, 1H), 3,75 (с, 1H), 3,64 (д, <i>J</i>=11,9 Гц, 1H), 3,58-3,52 (м, 1H), 2,87 (с, 1H), 2,67-2,53 (м, 1H), 1,58 (д, <i>J</i>=13,5 Гц, 1H); 534,2 (M+1)</p>
664	 <p>3-(2,2-дифторэтокси)-<i>N</i>- (4-(2,5-дифторфенил)-2- (3- (трифторметил)тетрагидр о-2<i>H</i>-пиран-4- ил)пиридин-3- ил)изоксазол-5- карбоксамид P2</p>	<p>Колонка ChiralPak IG (250 мм × 10 мм), элюируя с помощью 5% метанола, содержащего 10 мМ формиата аммония в диоксиде углерода в сверхкритическ ом состоянии</p>	<p>2,62 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,66 (с, 1H), 8,65 (д, <i>J</i>=4,5 Гц, 1H), 7,42 (д, <i>J</i>=4,9 Гц, 1H), 7,37-7,20 (м, 3H), 6,95 (с, 1H), 6,41 (тт, <i>J</i>=53,8, 3,1 Гц, 1H), 4,56 (тд, <i>J</i>=15,0, 3,1 Гц, 2H), 4,22 (дд, <i>J</i>=12,4, 2,1 Гц, 1H), 4,09 (дт, <i>J</i>=11,0, 3,3 Гц, 1H), 3,74 (с, 1H), 3,64 (д, <i>J</i>=11,9 Гц, 1H), 3,55 (тд, <i>J</i>=11,2, 2,1 Гц, 1H), 2,86 (с, 1H), 2,68-2,53 (м, 1H), 1,59 (д, <i>J</i>=11,6 Гц, 1H); 534,2 (M+1)</p>

665	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P1</p>	<p>Колонка ChiralPak IC (250 мм × 10 мм), элюируя с помощью 30% 1 : 1 ацетонитрила : этанола, что содержит 10 мМ формиата аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>3,36 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,36 (с, 1H), 8,98 (с, 2H), 8,64 (д, <i>J</i>=4,9 Гц, 1H), 7,47 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,35 (тд, <i>J</i>=9,6, 4,6 Гц, 1H), 7,27 (тд, <i>J</i>=7,1, 3,2 Гц, 2H), 4,68-4,66 (м, 1H), 3,95-3,92 (м, 1H), 3,51-3,45 (м, 1H), 3,19 (септ, <i>J</i>=6,9 Гц, 1H), 1,98-1,86 (м, 2H), 1,71 (д, <i>J</i>=13,3 Гц, 1H), 1,60-1,48 (м, 3H), 1,28 (д, <i>J</i>=6,9 Гц, 6H); 439,2 (M+1)</p>
666	 <p><i>N</i>-(4-(2,5-дифторфенил)-2-(тетрагидро-2<i>H</i>-пиран-2-ил)пиридин-3-ил)-2-изопропилпиримидин-5-карбоксамид P2</p>	<p>Колонка ChiralPak IC (250 мм × 10 мм), элюируя с помощью 30% 1 : 1 ацетонитрила : этанола, что содержит 10 мМ формиата аммония в диоксиде углерода в сверхкритическом состоянии</p>	<p>3,97 мин, 99%; (400 МГц, ДМСО-<i>d</i><sub>6</sub>) δ 10,36 (с, 1H), 8,98 (с, 2H), 8,64 (д, <i>J</i>=4,9 Гц, 1H), 7,47 (д, <i>J</i>=4,8 Гц, 1H), 7,35 (тд, <i>J</i>=9,6, 4,6 Гц, 1H), 7,27 (тд, <i>J</i>=7,1, 3,2 Гц, 2H), 4,68-4,66 (м, 1H), 3,95-3,92 (м, 1H), 3,51-3,45 (м, 1H), 3,19 (септ, <i>J</i>=6,9 Гц, 1H), 1,98-1,86 (м, 2H), 1,71 (д, <i>J</i>=13,3 Гц, 1H), 1,60-1,48 (м, 3H), 1,28 (д, <i>J</i>=6,9 Гц, 6H); 439,2 (M+1)</p>

### БИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Как раскрыто выше, известны типичные анализы для исследования соединений настоящего изобретения, например, раскрытые в Crestey, F. *et al.*, *ACS Chem Neurosci* (2015), Vol. 6, pp. 1302-1308, AA43279 (Frederiksen, K. *et al.*, *Eur J Neurosci* (2017), Vol. 46, pp. 1887-1896) и Lu AE98134 (von Schoubyea, N.L. *et al.*, *Neurosci Lett* (2018), Vol. 662, pp. 29-35), в которых для изучения влияния химического средства на гейтирование натриевых каналов использовали автоматизированные плоскостные методики фиксации потенциала. Представляющие интерес изоформы натриевых каналов стабильно экспрессируются в

человеческих эмбриональных клетках почек, и токи, протекающие через эти каналы в ответ на деполяризующий шаг фиксации потенциала от -120 мВ до 0 мВ, измеряли при наличии увеличения концентраций химических средств. Площадь под следом натриевого тока, которая коррелирует с величиной потока натрия через клеточную мембрану, использовали для количественной оценки влияния на гейтирование каналов. Другие параметры, измеряемые в анализе, включают пиковый ток, постоянную времени инактивации в открытом состоянии и зависимость от напряжения свойств инактивации в устойчивом состоянии. Ответные реакции по концентрации использовали для определения силы воздействия каждого химического средства на модуляцию гейтирования изоформы натриевого канала.

Каждая из вышеупомянутых ссылок включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

ТАБЛИЦА 2. БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РЕПРЕЗЕНТАТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ФОРМУЛЫ (I) ИЛИ (II)

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
1	++++	++++
2	++++	++++
3	++++	++++
4	++++	++++
5	+++	+++
6	++++	+++
7	++++	++++
8	++++	+++
9	++++	+++
10	++	++
11	++++	+
12	++++	+
13	++++	+
14	++	+++
15	++++	++++
16	++	++
17	+++	+++
18	++	+++
19	++	++
20	+	+
21	+	+

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
22	+++	+++
23	+++	++++
24	+++	++++
25	++++	++++
26	+++	+++
27	++++	+++
28	+++	++
29	+++	+
30	+++	++
31	++++	+
32	+++	+++
33	+++	+++
34	++++	+++
35	+++	+++
36	++++	+++
37	++++	+++
38	+	+
39	+	+
40	++	+
41	++	++
42	++++	+
43	+	++
44	++++	+
45	++++	+
46	+++	+++
47	++++	+++
48	+++	+++
49	++++	+
50	+	+
51	+++	+
52	++	+
53	+++	++
54	++++	++++

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
55	+++	+++
56	++++	-
57	++++	-
58	++++	-
59	++++	-
60	++++	-
61	++++	-
62	+++	-
63	-	-
64	-	-
65	-	-
66	-	-
67	-	-
68	-	-
69	-	-
70	-	-
71	-	-
72	-	-
73	-	-
74	-	-
75	-	-
76	-	-
77	-	-
78	++++	-
79	+	-
80	++++	-
81	++++	-
82	++++	-
83	+++	-
84	++	-
85	++++	-
86	+++	-
87	+++	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
88	+++	-
89	++	-
90	++++	-
91	++++	-
92	++++	-
93	++++	-
94	++++	-
95	++	-
96	+++	-
97	++++	-
98	++++	-
99	++++	-
100	++	-
101	++++	-
102	++++	-
103	++++	-
104	++++	-
105	++++	-
106	++++	-
107	+++	-
108	++++	-
109	++++	-
110	++++	-
111	+++	-
112	++++	-
113	+++	-
114	++++	-
115	+++	-
116	+++	-
117	+++	-
118	++++	-
119	++++	-
120	+++	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
121	++++	-
122	++++	-
123	++++	-
124	++++	-
125	-	-
126	++++	-
<b>P1</b>		
127	++++	-
<b>P2</b>		
128	++++	-
129	++++	-
130	++++	-
131	++++	-
132	++++	-
133	++++	-
134	++++	-
135	++++	-
136	++++	-
137	++++	-
138	++++	-
139	++++	-
140	++++	-
141	++++	-
142	++++	-
143	++++	-
144	++++	-
145	++++	-
146	++++	-
147	++++	-
148	++++	-
149	+++	-
150	+++	-
151	++++	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
152	-	-
153	++++	-
154	++++	-
155	++++	-
156	++++	-
157	++++	-
158	++++	-
159	++++	-
160	++++	-
161	++++	-
162	++++	-
163	++++	-
164	++++	-
165	++++	-
166	++++	-
167	++++	-
168	++++	-
169	++++	-
170	++++	-
171	+++	-
172	+++	-
173	++++	-
174	++++	-
175	++++	-
176	++++	-
177	++++	-
178	++++	-
179	++++	-
180	++++	-
181	-	-
182	++++	-
183	++++	-
184	++++	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
185	++++	-
186	++	-
187	++	-
188	++	-
189	-	-
190	-	-
191	-	-
192	-	-
193	-	-
194	-	-
195	++++	-
196	++++	-
197	++++	-
198	++++	-
199	+++	-
200	++++	-
201	+++	-
202	++++	-
203	++	-
204	-	-
205	-	-
206	-	-
207	-	-
208	-	-
209	-	-
210	++++	-
211	-	-
212 <b>P1</b>	++++	-
213 <b>P2</b>	++	-
214 <b>P1</b>	-	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
215 <b>P2</b>	-	-
216 <b>P1</b>	-	-
217 <b>P2</b>	-	-
218 <b>P1</b>	++	-
219 <b>P2</b>	+++	-
220	-	-
221	++	-
222	++	-
223	+++	-
224	+++	-
225	++++	-
226 <b>P1</b>	++++	-
227 <b>P2</b>	++	-
228	++++	-
229	++	-
230	+++	-
231	+++	-
232	+++	-
233	+++	-
234	+++	-
235 <b>P1</b>	++	-
236 <b>P2</b>	++	-
237	++++	-
238	-	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
239	-	-
240	-	-
241	++++	-
242	++++	-
243	++++	-
244	++++	-
245	++++	-
246	++++	-
247	+++	-
248	++++	-
249	+++	-
250	+++	-
251	++++	-
252	++++	-
253	+++	-
254	++	-
255	++++	-
256	++++	-
257	++++	-
258	++++	-
259	++++	-
260	++++	-
261	++++	-
262	++++	-
263	++++	-
264	+++	-
265	++++	-
266	++++	-
267	++++	-
268	+++	-
269	++	-
270	+++	-
271	+++	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
272	++++	-
273	++	-
274	+++	-
275	+++	-
276	++	-
277	+++	-
278	++++	-
279	++	-
280	++	-
281	++++	-
282	++++	-
283	+++	-
284	+++	-
285	++++	-
286	++++	-
287	++++	-
288	-	-
289	+++	-
290	+++	-
291	++++	-
292	++++	-
293	++++	-
294	++++	-
295	++++	-
296	++++	-
<b>P1</b>	++++	-
297	++++	-
<b>P2</b>	++++	-
298	++++	-
299	++++	-
300	++++	-
<b>P1</b>	++++	-
301	++++	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
<b>P2</b>		
302	++++	-
303	++++	-
304	++++	-
305	++++	-
306	++++	-
307	++++	-
308	++++	-
309	++++	-
310	++	-
311	++++	-
312	++	-
313	++++	-
314	++++	-
315	++	-
316	++++	-
317	++++	-
318	++++	-
319	++++	-
320	-	-
321	++++	-
322	++++	-
323	++++	-
324	++++	-
325	+++	-
326	++++	-
327	+++	-
328	+++	-
329	++++	-
330	+++	-
331	++++	-
332	+++	-
333	++	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
334	++++	-
335 <b>P1</b>	-	-
336 <b>P2</b>	-	-
337 <b>P3</b>	-	-
338 <b>P4</b>	-	-
339 <b>P1</b>	-	-
340 <b>P2</b>	-	-
341 <b>P3</b>	-	-
342 <b>P4</b>	-	-
343 <b>P1</b>	++++	-
344 <b>P1</b>	-	-
345 <b>P2</b>	-	-
346 <b>P1</b>	-	-
347 <b>P2</b>	-	-
348	-	-
349 <b>P1</b>	-	-
350 <b>P2</b>	-	-
351	-	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
352	-	-
353 <b>P1</b>	+++	-
354 <b>P2</b>	++++	-
355 <b>P1</b>	+++	-
356 <b>P2</b>	++++	-
357 <b>P1</b>	++	-
358 <b>P2</b>	++++	-
359 <b>P1</b>	+++	-
360 <b>P2</b>	++++	-
361 <b>P1</b>	+++	-
362 <b>P2</b>	++++	-
363 <b>P1</b>	+++	-
364 <b>P2</b>	++++	-
365 <b>P1</b>	++++	-
366 <b>P2</b>	+++	-
367 <b>P1</b>	++++	-
368 <b>P2</b>	+++	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
369 <b>P1</b>	++	-
370 <b>P2</b>	++++	-
371 <b>P1</b>	++	-
372 <b>P2</b>	++++	-
373 <b>P1</b>	++++	-
374 <b>P2</b>	++	-
375 <b>P1</b>	++++	-
376 <b>P2</b>	++	-
377	+++	-
378	++++	-
379	++++	-
380	++	-
381	++	-
382	++	-
383	++++	-
384	+++	-
385	++	-
386	++	-
387	-	-
388	-	-
389	-	-
390	+++	-
391	++	-
392	++++	-
393	++++	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
394	++	-
395	++++	-
396	-	-
397	++++	-
398	++++	-
399	++++	-
400	++	-
401	+++	-
402	+++	-
403	++++	-
404	+++	-
405	++++	-
<b>D1</b>	++++	-
406	++++	-
407	++++	-
408	+++	-
409	+++	-
<b>P1</b>	+++	-
410	++++	-
<b>P2</b>	++++	-
411	-	-
412	++++	-
413	++++	-
414	++++	-
415	++++	-
416	-	-
417	++++	-
418	++++	-
419	++++	-
420	+++	-
421	+++	-
422	+++	-
423	+++	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
424	++	-
425	+++	-
426	++	-
427	++	-
428	++++	-
429	+++	-
430	++	-
431	+++	-
432	+++	-
433	+++	-
434	+++	-
435	++++	-
436	+++	-
437	++++	-
438	++++	-
439	-	-
440	++++	-
441	++++	-
442	++++	-
443	++++	-
444	++++	-
445	++++	-
446	++++	-
447	++++	-
<b>P1</b>	++++	-
448	++++	-
<b>P2</b>	++++	-
449	++++	-
450	++++	-
451	++++	-
452	-	-
453	++++	-
454	+++	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
455	++++	-
456	++++	-
457	++++	-
458	-	-
459	-	-
460	-	-
461	-	-
462	-	-
463	-	-
464	++++	-
465	++++	-
466	++++	-
467	++++	-
468	+++	-
P1		
469	++++	-
P2		
470	+++	-
P1		
471	++++	-
P2		
472	++++	-
P1		
473	++++	-
P2		
474	+++	-
P1		
475	++++	-
P2		
476	++++	-
P1		
477	+++	-
P2		

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
478 P1	+++	-
479 P2	++++	-
480 P1	++++	-
481 P2	++++	-
482 P1	++	-
483 P2	++++	-
484 P1	+++	-
485 P2	++++	-
486 P1	++	-
487 P2	++++	-
488 P1	+++	-
489 P2	++++	-
490 P1	+++	-
491 P2	++++	-
492 P1	+++	-
493 P2	++++	-
494	+++	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
P1		
495 P2	++++	-
496 P1	+++	-
497 P2	++++	-
498 P1	+++	-
499 P2	++++	-
500 P1	-	-
501 P2	-	-
502	-	-
503 <b>P1</b>	+++	-
504 <b>P2</b>	++++	-
505	++++	-
506	-	-
507	-	-
508	++++	-
509	-	-
510	-	-
511	-	-
512	-	-
513 <b>P1</b>	-	-
514 <b>P2</b>	-	-
515	-	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
P1		
516 P2	-	-
517 P1	-	-
518 P2	-	-
519 P1	-	-
520- P2	-	-
521 P1	-	-
522 P2	-	-
523 P1	-	-
524 P2	-	-
525 P1	-	-
526 P2	-	-
527	+++	-
528 <b>P1</b>	++++	-
529 <b>P2</b>	++++	-
530	++++	-
531	++++	-
532 P1	++++	-
533	-	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
P2		
534 P1	++++	-
535 P2	++++	-
536	+++	-
537	+++	-
538	++++	-
539 <b>P1, D1</b>	++++	-
540 <b>P2, D1</b>	++++	-
541 P1	++++	-
542 P2	++++	-
543	-	-
544	+++	-
545	+++	-
546 <b>D1</b>	+++	-
547 <b>D2</b>	++	-
548	++	-
549	++	-
550	++	-
551 <b>D1</b>	++	-
552 <b>D2</b>	++	-
553	++	-
554	++	-
555	++++	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
556	++	-
557	++++	-
558	++	-
559	+++	-
560	+++	-
561	+++	-
562	++++	-
563	++++	-
564	++	-
565	++	-
566	-	-
567	-	-
568	+++	-
569	+++	-
570	++	-
571	++	-
572	+++	-
573	++++	-
574	++	-
575	--	-
576	++++	-
577	++	-
578	++	-
579	++	-
580	++	-
581	+++	-
<b>P1</b>		
582 <b>P2</b>	+++	-
583	++++	-
584	++++	-
<b>P1</b>		
585	++++	-
<b>P2</b>		

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
586	++++	-
587	+++	-
588	++	-
589 <b>P1</b>	+++	-
590 <b>P2</b>	+++	-
591	++++	-
592	++++	-
593	++++	-
594 <b>D1</b>	++	-
595 <b>D2</b>	++	-
596	++	-
597 <b>D1</b>	++++	-
598 <b>D2</b>	++++	-
599 <b>D1</b>	++	-
600 <b>D2</b>	++++	-
601	-	-
602	++++	-
603 <b>D1</b>	++	-
604 <b>D2</b>	++	-
605	+++	-
606	+++	-
607	++++	-
608	-	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
609	-	-
610	-	-
611	-	-
612	++	-
613	++++	-
614	-	-
615	++++	-
616	++++	-
617	++++	-
618	++++	-
619	++++	-
620	++++	-
621	++++	-
622	++++	-
623	++++	-
624	++++	-
625	-	-
626	++++	-
627	-	-
628	++++	-
629	++++	-
630	++++	-
631	++++	-
632	++++	-
633	-	-
634	-	-
635	-	-
636	-	-
637	++	-
638	-	-
639 <b>P1</b>	+++	-
640 <b>P2</b>	++++	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
641 P1	++++	-
642 P2	++++	-
643 P1	++++	-
644 P2	+++	-
645 P1	++++	-
646 P2	++++	-
647 P1	++++	-
648 P2	+++	-
649 P1	++++	-
650 P2	+++	-
651 P1	++++	-
652 P2	++++	-
653 P1, D1	++	-
654 P2, D1	++++	-
655 P1, D2	++	-
656 P2, D2	++++	-
657	++++	-

№ примера	EC <sub>50</sub>	Эмпирическое E <sub>max</sub>
<b>P1, D2</b>		
658 <b>P2, D2</b>	++++	-
659 <b>P1</b>	++++	-
660 <b>P2</b>	++++	-
661 <b>P1</b>	++++	-
662 <b>P2</b>	++++	-
663 <b>P1</b>	-	-
664 <b>P2</b>	-	-
665 <b>P1</b>	-	-
666 <b>P2</b>	-	-
667	++++	-
668	++++	-
669	++++	-
670	++++	-
671	++++	-
672	+++	-
673	+++	-
674	++++	-
675	++++	-
676	++++	-
677	+++	-
678	+++	-
679	++	-

Для значений EC<sub>50</sub>:

- ++++ обозначает значение менее 1 мкМ
- +++ обозначает значение от 1 до 10 мкМ
- ++ обозначает значение от 10 до 50 мкМ
- + обозначает значение 50 мкМ или более

Для эмпирических значений  $E_{\max}$ :

- ++++ обозначает значение более 7,5
- +++ обозначает значение от 5,0 до 7,5 мкМ
- ++ обозначает значение от 2,0 до 5,0 мкМ
- + обозначает значение менее 2,0 мкМ

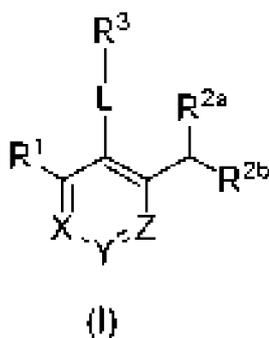
Все патенты США, публикации заявок на патенты США, заявки на патенты США, иностранные патенты, иностранные заявки на патенты и непатентные публикации, упомянутые в данной спецификации, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Предварительная заявка на патент США № 63/248,341, поданная 24 сентября 2021 г., включена в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Несмотря на то, что вышеизложенное изобретение было описано достаточно подробно для облегчения понимания, очевидно, что определенные изменения и модификации могут быть реализованы в рамках объема прилагаемой формулы изобретения. Соответственно, описанные варианты осуществления следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничивающие, и настоящее изобретение не должно ограничиваться подробностями, приведенными в данном документе, но может быть изменено в рамках объема и эквивалентов прилагаемой формулы изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I):

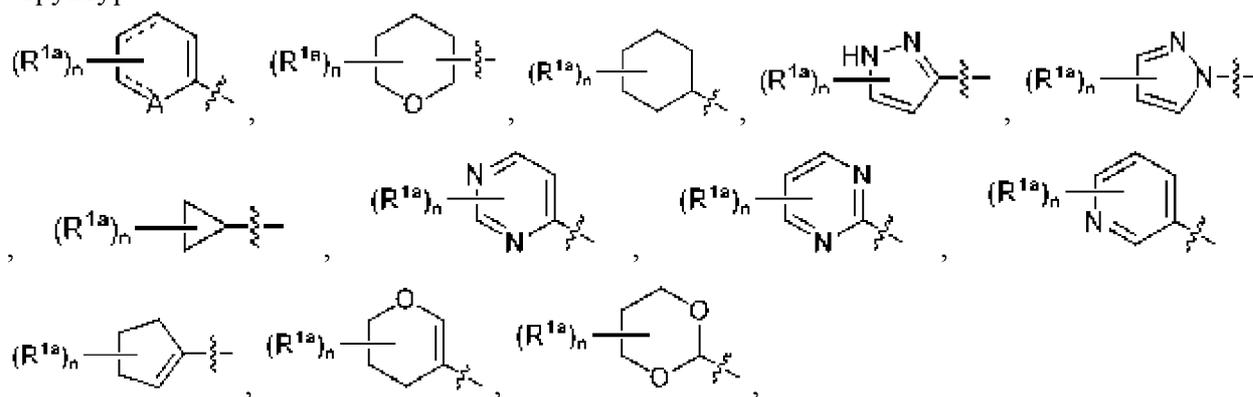


где:

каждый X, Y и Z независимо представляет собой N или CR<sup>1b</sup>, при условии, что по меньшей мере один и не более двух из X, Y и Z представляют собой N;

L представляет собой непосредственную связь, -NR<sup>4</sup>C(=O)- или -C(=O)NR<sup>4</sup>-;

R<sup>1</sup> представляет собой метокси, -R<sup>5</sup>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, алкенил или имеет одну из следующих структур:



где:

каждый  $\equiv$  независимо представляет собой одинарную или двойную связь, так что все валентности удовлетворены;

каждый R<sup>1a</sup> независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, -R<sup>5</sup>OR<sup>6</sup>, -R<sup>5</sup>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, -R<sup>5</sup>OC(=O)R<sup>6</sup>, необязательно замещенный циклоалкил или -R<sup>5</sup>C(=O)OR<sup>6</sup>;

A представляет собой O, N или C;

каждый R<sup>1b</sup> необязательно представляет собой водород, галоген, алкил или галогеналкил;

R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил;

или R<sup>2a</sup> представляет собой водород или алкил, а R<sup>2b</sup> представляет собой необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный циклоалкил;

или оба R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup> представляют собой алкил;

или  $R^{2a}$  представляет собой алкил, а  $R^{2b}$  представляет собой галогеналкокси;

$R^3$  представляет собой алкил, цианоалкил,  $-R^5OR^6$ ,  $-R^5N(R^6)_2$ , необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероциклилалкил;

$R^4$  представляет собой водород или алкил;

каждый  $R^5$  необязательно представляет собой непосредственную связь или необязательно замещенную алкиленовую цепь;

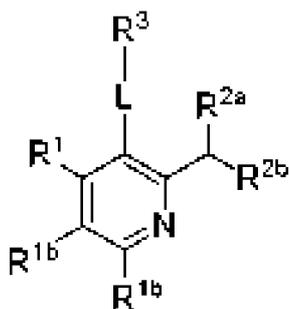
каждый  $R^6$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный арилалкил;

или два  $R^6$ , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный гетероциклил; и

$n$  равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5,

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

2. Соединение по п. 1, где соединение имеет следующую формулу (Ia):

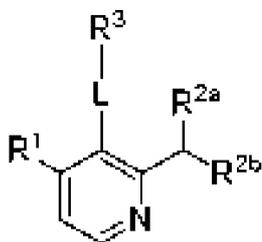


(Ia)

и  $R^1$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $L$  и  $R^3$  таковы, как определено в п. 1,

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

3. Соединение по п. 1, где соединение имеет следующую формулу (Ia1):

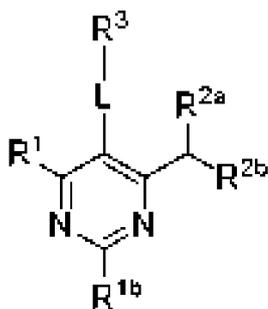


(Ia1)

и  $R^1$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $L$  и  $R^3$  таковы, как определено в п. 1,

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

4. Соединение по п. 1, где соединение имеет следующую формулу (Ib):

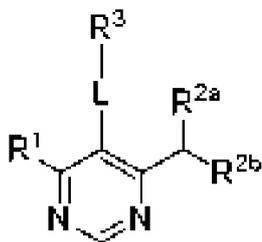


(Ib)

и  $R^1$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $L$  и  $R^3$  таковы, как определено в п. 1,

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

5. Соединение по п. 1, где соединение имеет следующую формулу (Ib1):

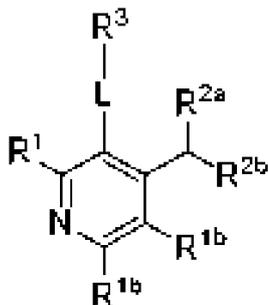


(Ib1)

и  $R^1$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $L$  и  $R^3$  таковы, как определено в п. 1,

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

6. Соединение по п. 1, где соединение имеет следующую формулу (Ic):

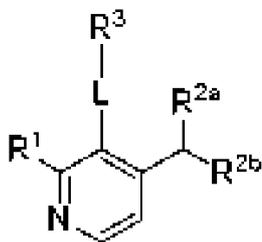


(Ic)

и  $R^1$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ ,  $L$  и  $R^3$  таковы, как определено в п. 1,

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

7. Соединение по п. 1, где соединение имеет следующую формулу (Ic1):

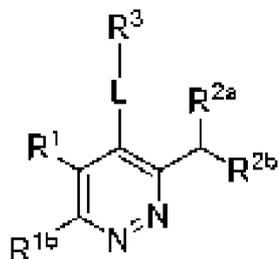


(Ic1)

и  $R^1$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ , L и  $R^3$  таковы, как определено в п. 1,

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

8. Соединение по п. 1, где соединение имеет следующую формулу (Id):

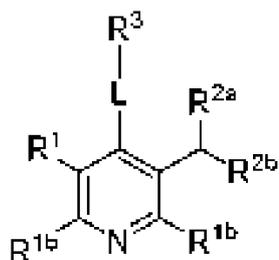


(Id)

и  $R^1$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ , L и  $R^3$  таковы, как определено в п. 1,

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

9. Соединение по п. 1, где соединение имеет следующую формулу (Ie):

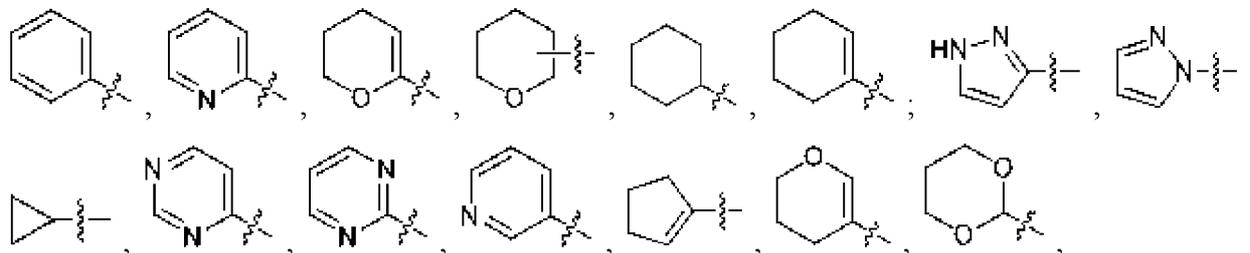


(Ie)

и  $R^1$ ,  $R^{1b}$ ,  $R^{2a}$ ,  $R^{2b}$ , L и  $R^3$  таковы, как определено в п. 1,

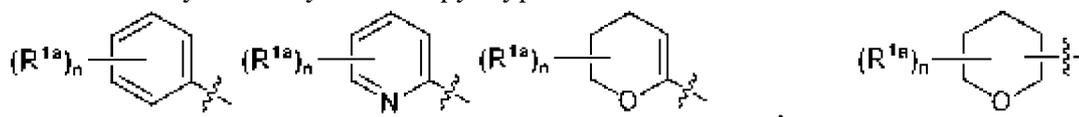
в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

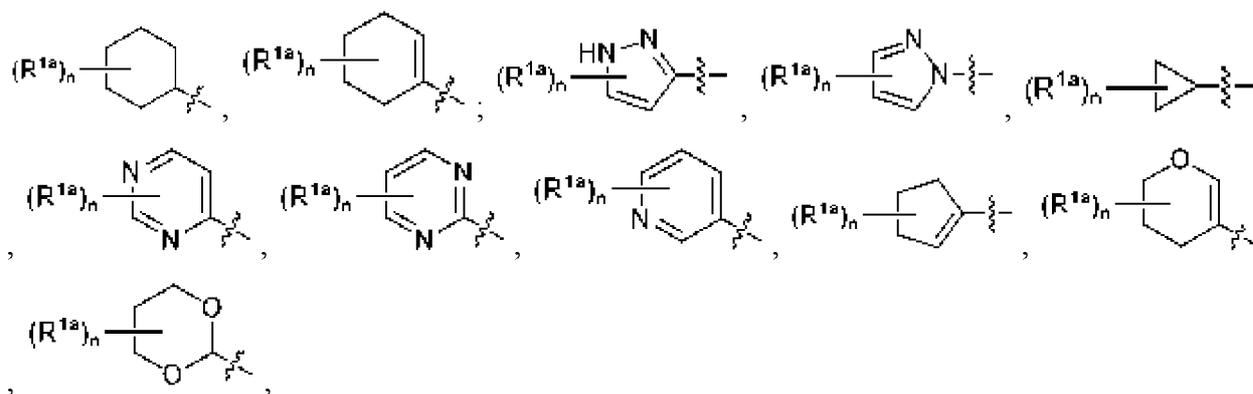
10. Соединение по любому из пп. 1-9, где:

 $R^1$  имеет одну из следующих структур:

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

11. Соединение по любому из пп. 1-9, где:

 $R^1$  имеет одну из следующих структур:



где:

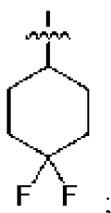
$n$  равно 1, 2, 3, 4 или 5;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

12. Соединение по п. 11, где:

каждый  $R^{1a}$  независимо представляет собой метил, метокси, трифторметил, фтор, хлор,

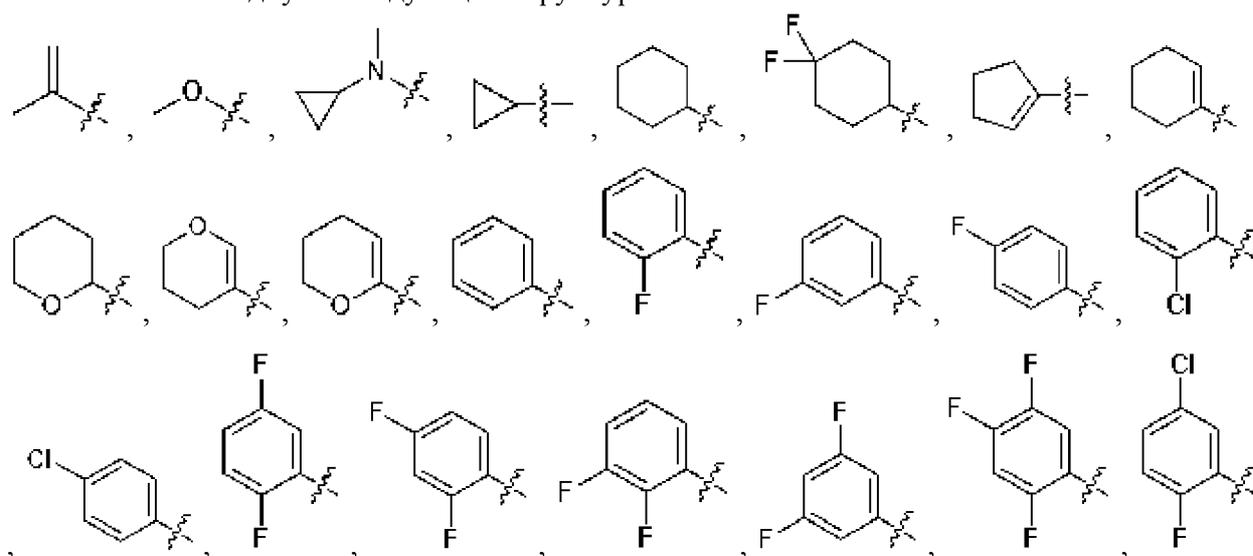
или имеет следующую структуру:

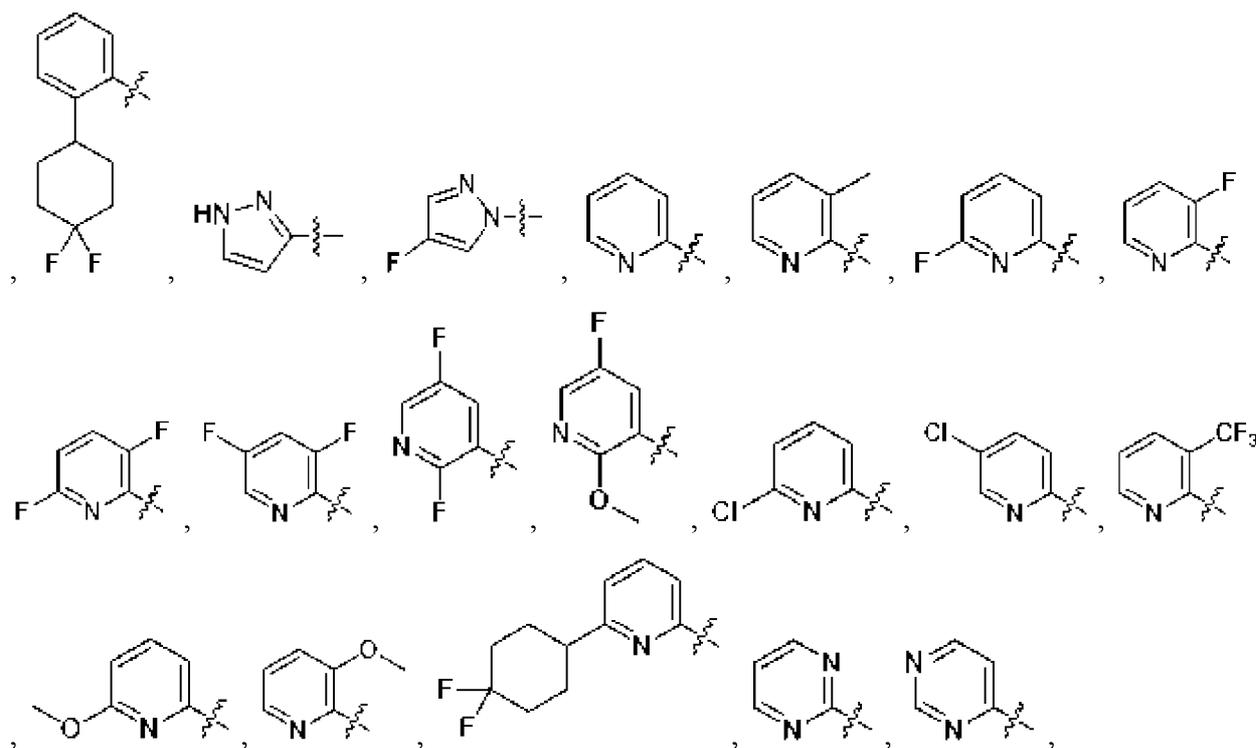


в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

13. Соединение по любому из пп. 1-9, где:

$R^1$  имеет одну из следующих структур:

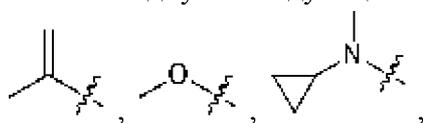




в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

14. Соединение по любому из пп. 1-9, где:

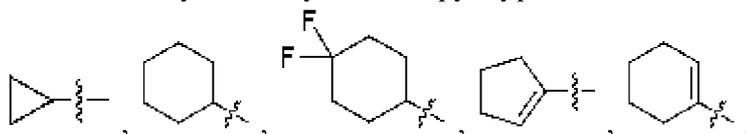
$R^1$  имеет одну из следующих структур:



в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

15. Соединение по любому из пп. 1-9, где:

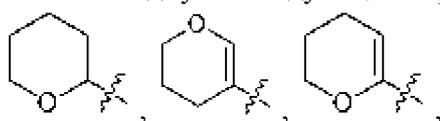
$R^1$  имеет одну из следующих структур:



в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

16. Соединение по любому из пп. 1-9, где:

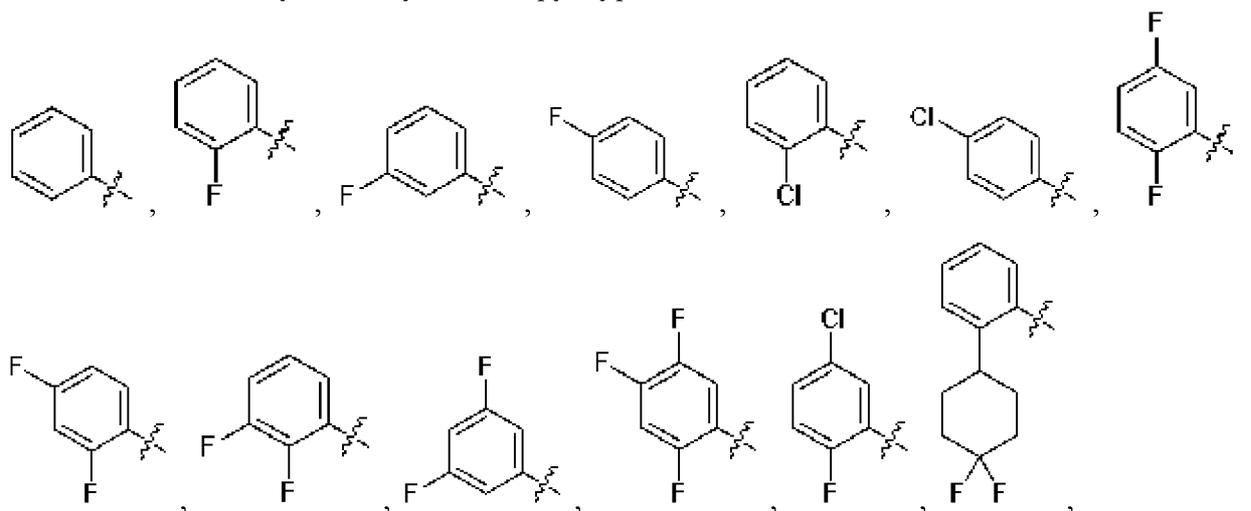
$R^1$  имеет одну из следующих структур:



в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

17. Соединение по любому из пп. 1-9, где:

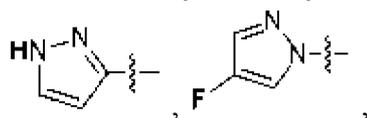
R<sup>1</sup> имеет одну из следующих структур:



в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

18. Соединение по любому из пп. 1-9, где:

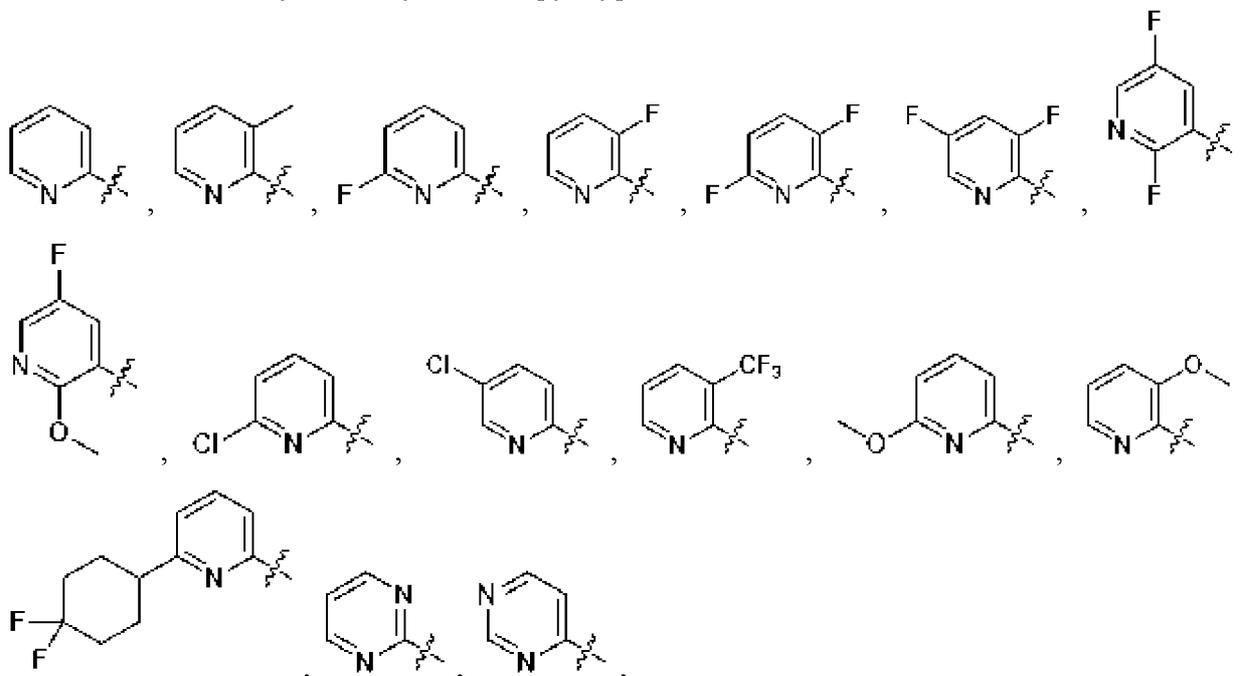
R<sup>1</sup> имеет одну из следующих структур:



в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

19. Соединение по любому из пп. 1-9, где:

R<sup>1</sup> имеет одну из следующих структур:



в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

20. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

21. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный моноциклический, конденсированный или спироциклический циклоалкил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

22. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкенил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

23. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный арил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

24. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероциклил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

25. Соединение по пп. 1-19, где:

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный *N*-гетероциклил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

26. Соединение по пп. 1-19, где:

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный моноциклический *N*-гетероциклил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

27. Соединение по пп. 1-19, где:

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный *O*-гетероциклил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его

фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

28. Соединение по пп. 1-19, где:

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный моноциклический или конденсированный *O*-гетероциклил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

29. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный гетероарил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

30. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

$R^{2a}$  водород или алкил, а  $R^{2b}$  представляет собой необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный циклоалкил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

31. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

оба  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой алкил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

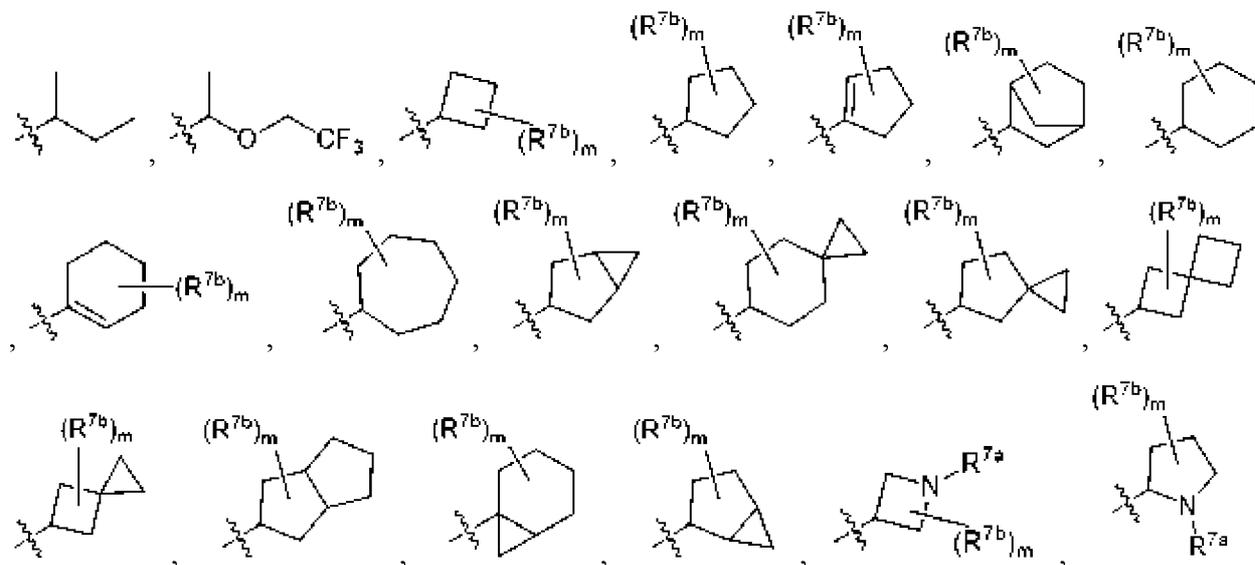
32. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

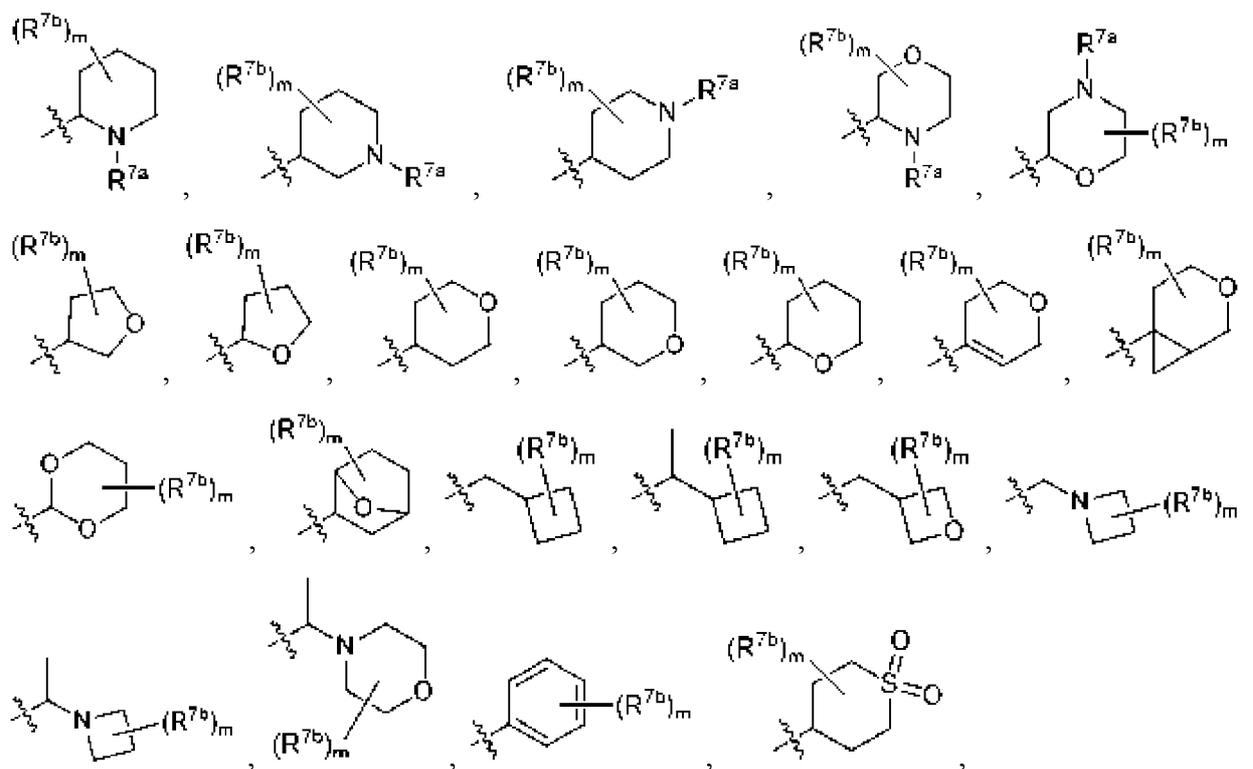
$R^{2a}$  представляет собой алкил, а  $R^{2b}$  представляет собой галогеналкокси;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

33. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:





$R^{7a}$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил,  $-R^{7c}C(=O)R^{7d}$ ,  $-R^{7c}C(=O)OR^{7d}$  или гетероцикл;

каждый  $R^{7b}$  независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил, циано,  $-R^{7c}OR^{7d}$  или  $-R^{7c}OC(=O)R^{7d}$ ,

или два  $R^{7b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они оба присоединены, соединены с образованием  $-C(=O)-$ ;

каждый  $R^{7c}$  необязательно представляет собой непосредственную связь или необязательно замещенную алкиленовую цепь;

каждый  $R^{7d}$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный арилалкил;

или два  $R^{7d}$ , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл; и

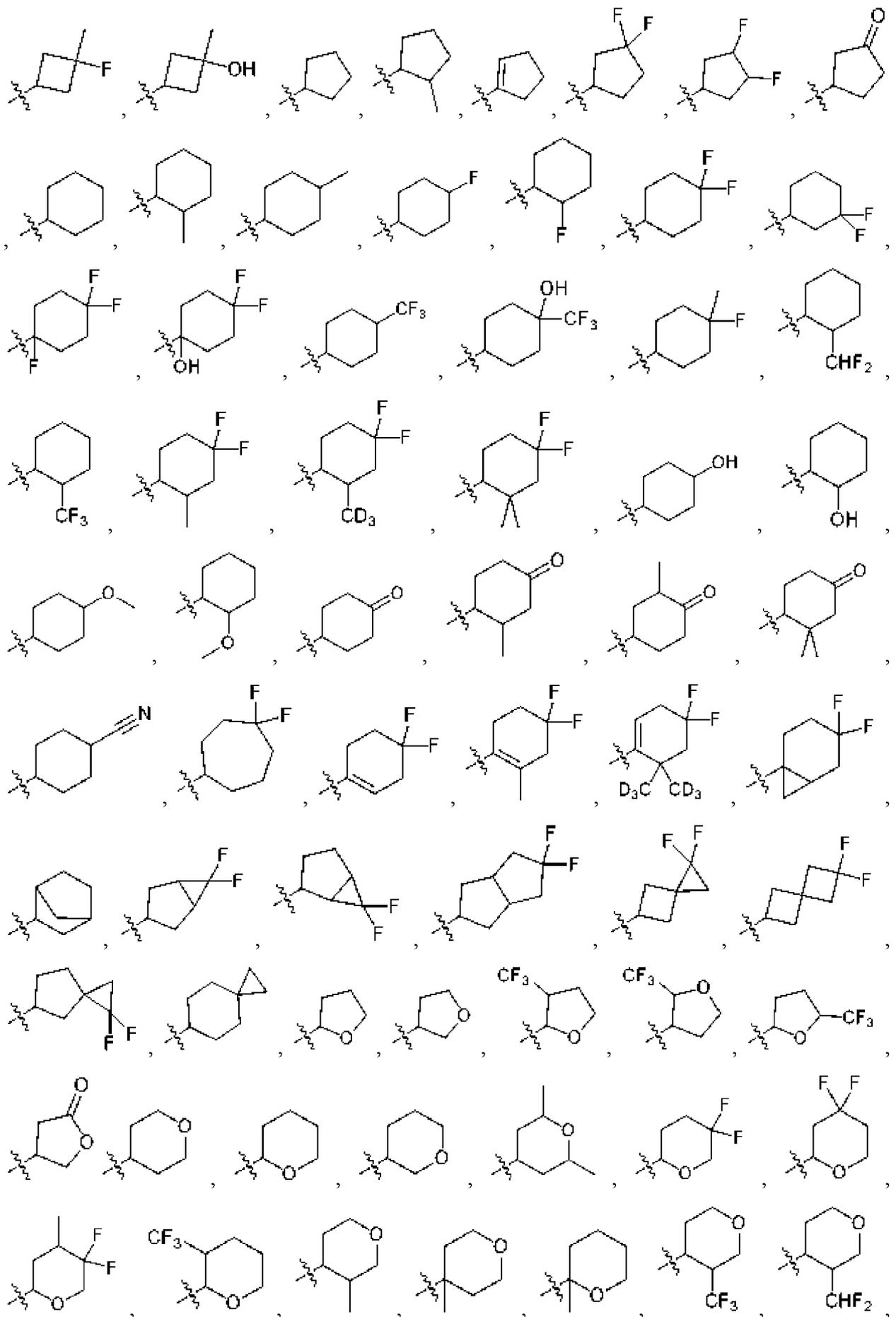
$m$  равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5,

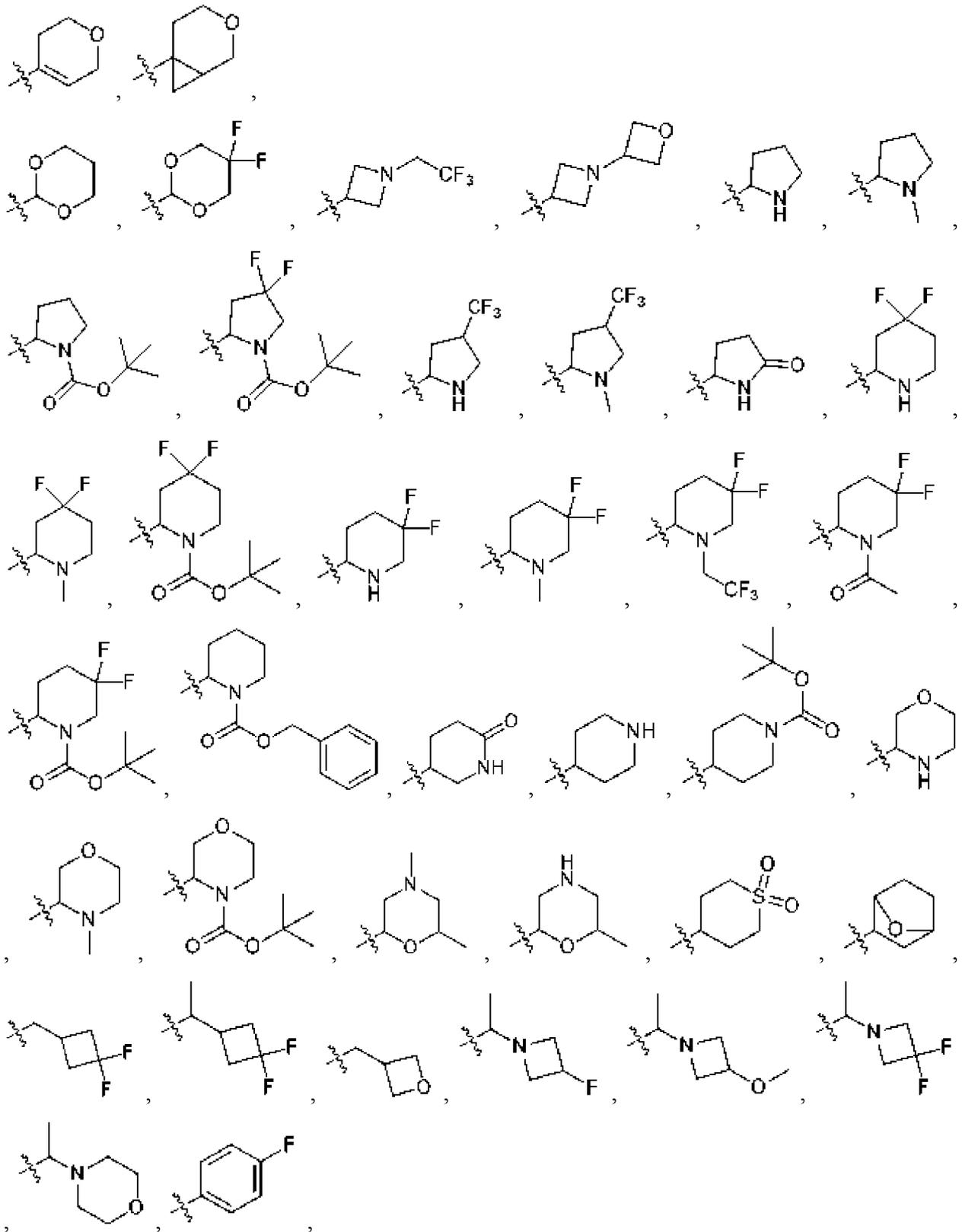
в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

34. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:



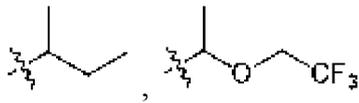




в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

35. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

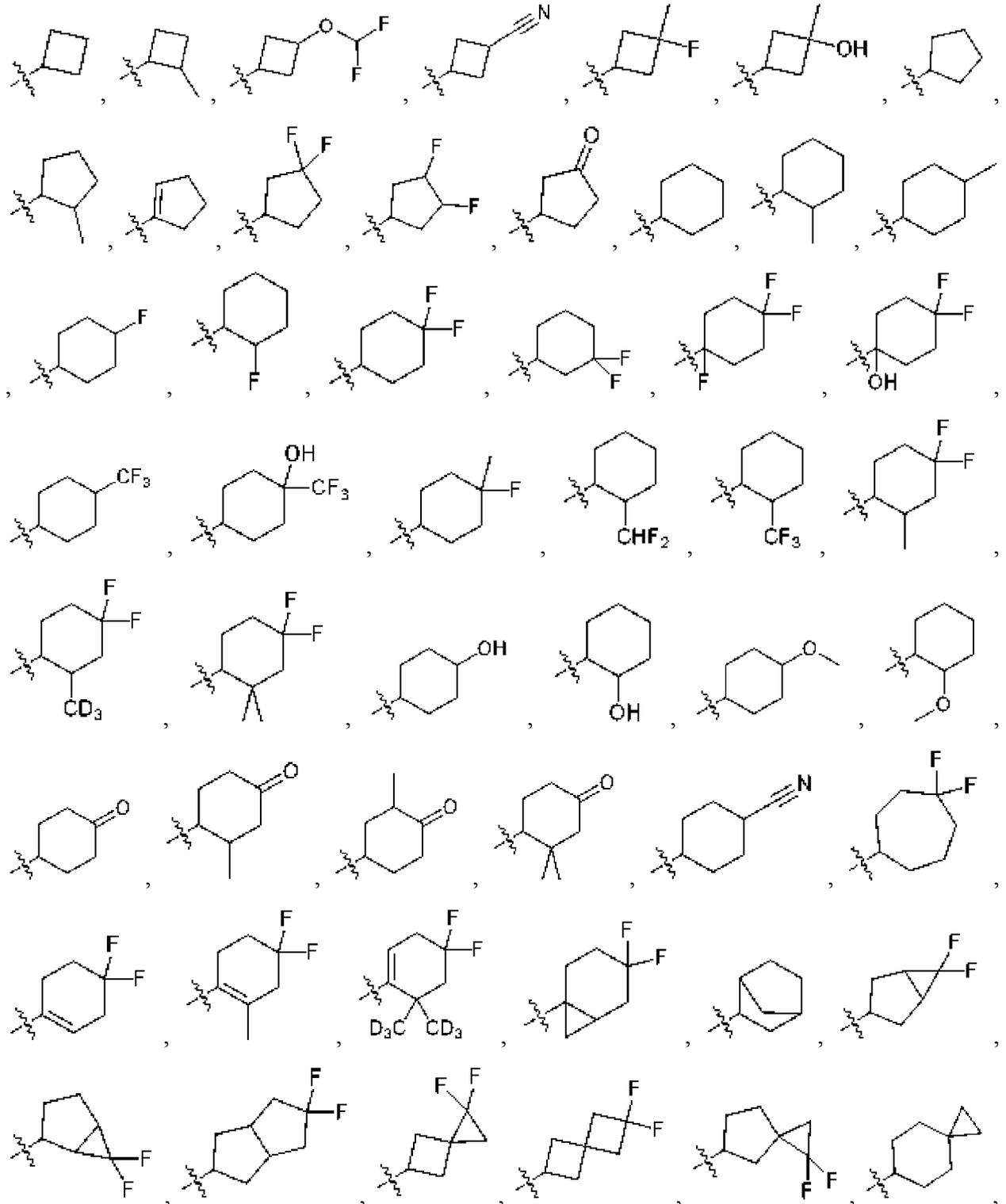
R<sup>2a</sup> и R<sup>2b</sup>, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:



в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

36. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

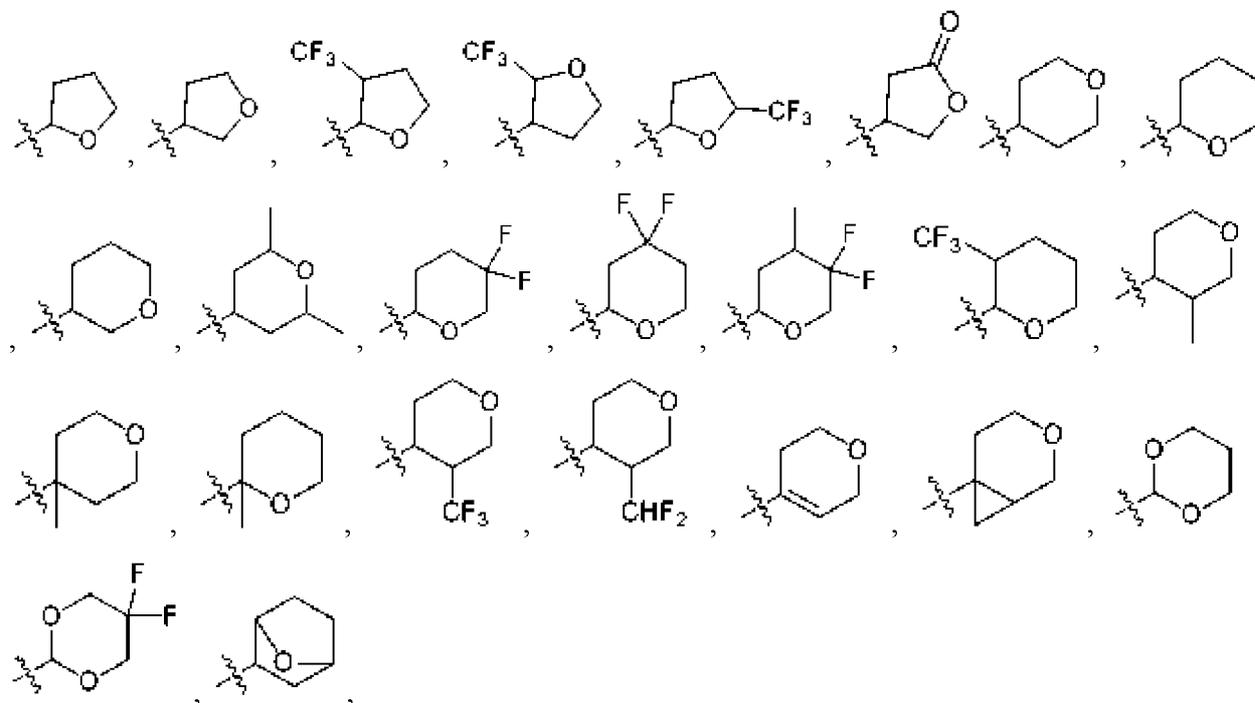
$\text{R}^{2a}$  и  $\text{R}^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:



в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

37. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

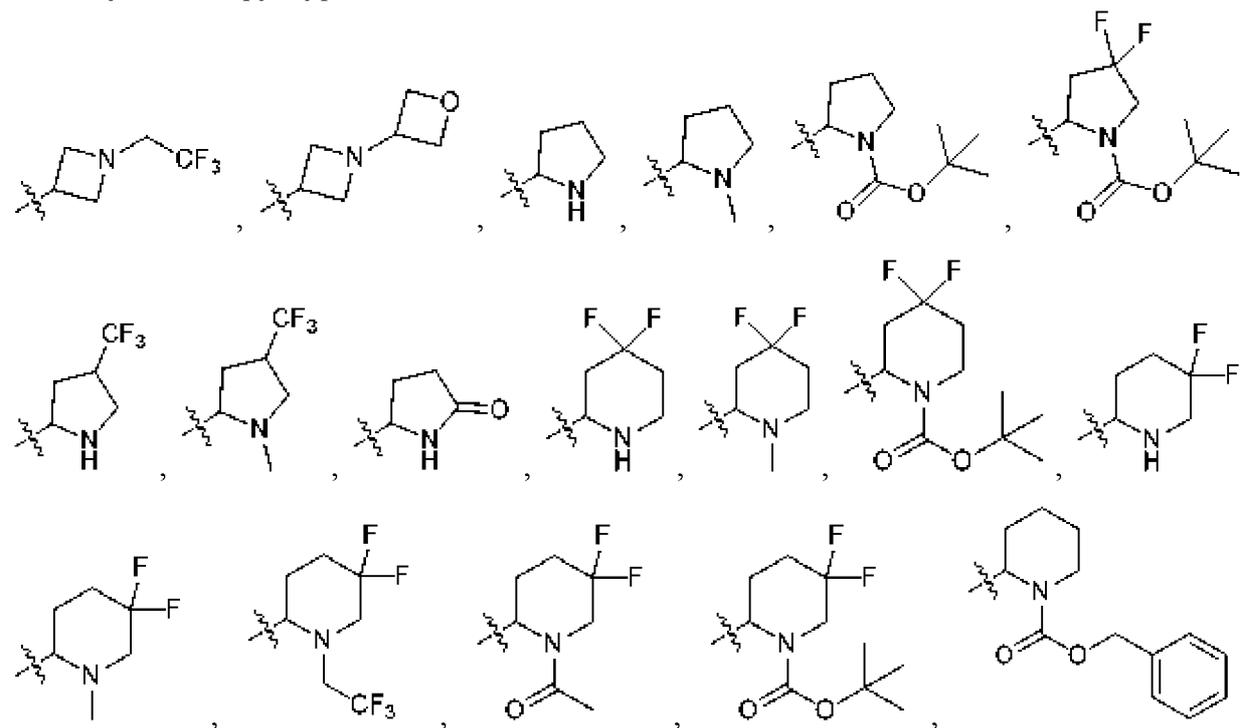
$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:

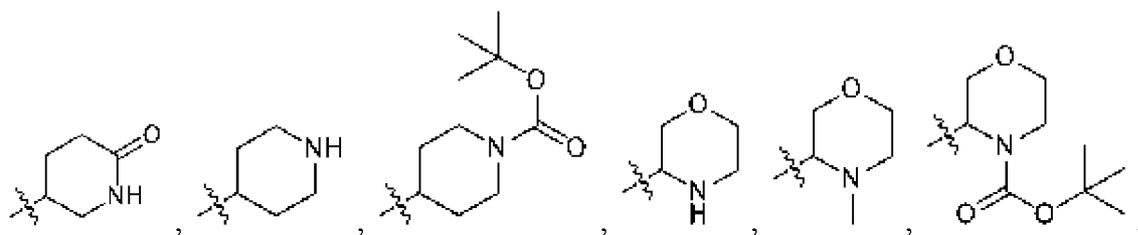


в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

38. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:

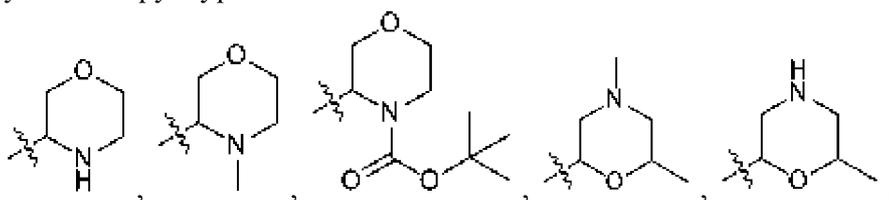




в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

39. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

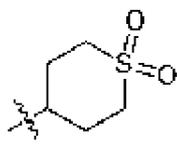
$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:



в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

40. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

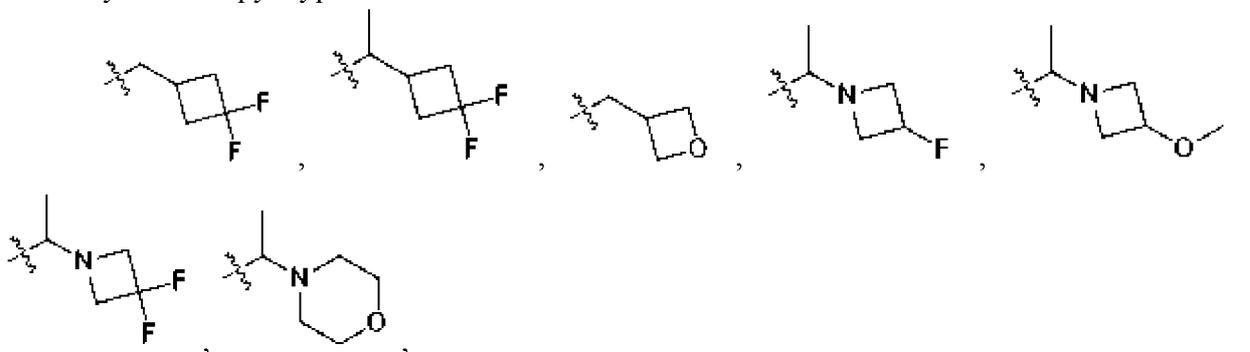
$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:



в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

41. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну из следующих структур:

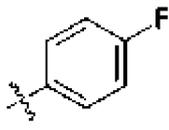


в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

42. Соединение по любому из пп. 1-19, где:

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют одну

из следующих структур:



в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

43. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

$R^3$  представляет собой алкил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

44. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

$R^3$  представляет собой цианоалкил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

45. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

$R^3$  представляет собой  $-R^5OR^6$ ;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

46. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

$R^3$  представляет собой  $-R^5N(R^6)_2$ ;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

47. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

$R^3$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

48. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

$R^3$  представляет собой необязательно замещенный арил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

49. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

$R^3$  представляет собой необязательно замещенный гетероцикл;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

50. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

$R^3$  представляет собой необязательно замещенный *N*-гетероцикл;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

51. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

$R^3$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

52. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

$R^3$  представляет собой необязательно замещенный *N*-гетероарил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

53. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

$R^3$  представляет собой необязательно замещенный 5- или 6-членный гетероарил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

54. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

$R^3$  представляет собой необязательно замещенный конденсированный бициклический гетероарил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

55. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

$R^3$  представляет собой необязательно замещенный циклоалкилалкил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

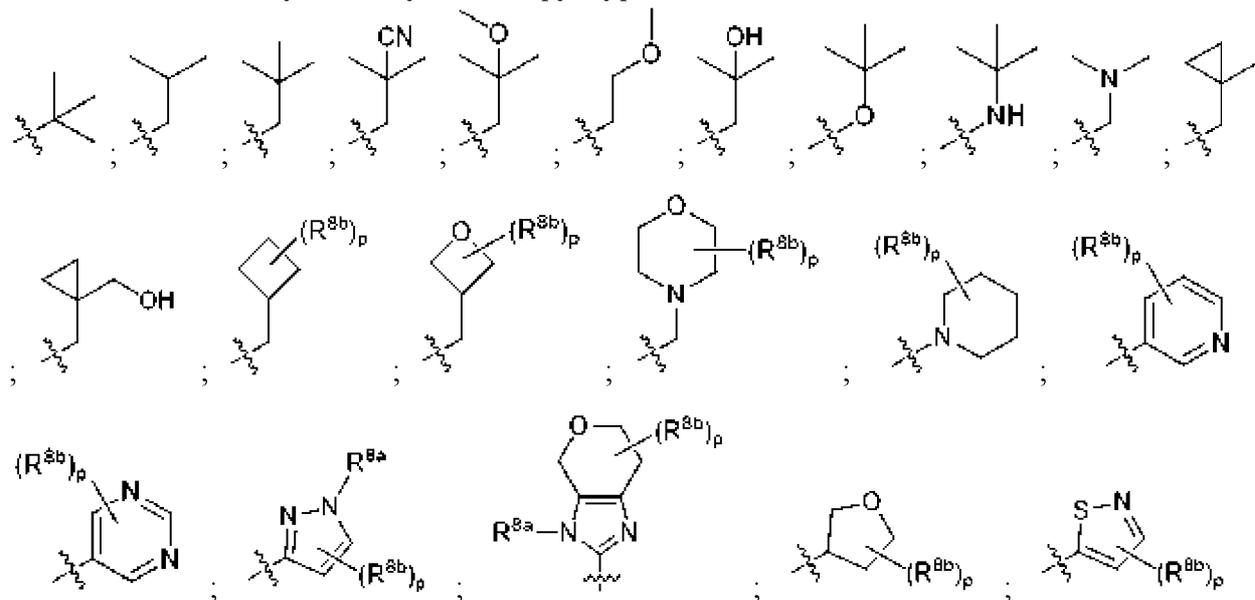
56. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

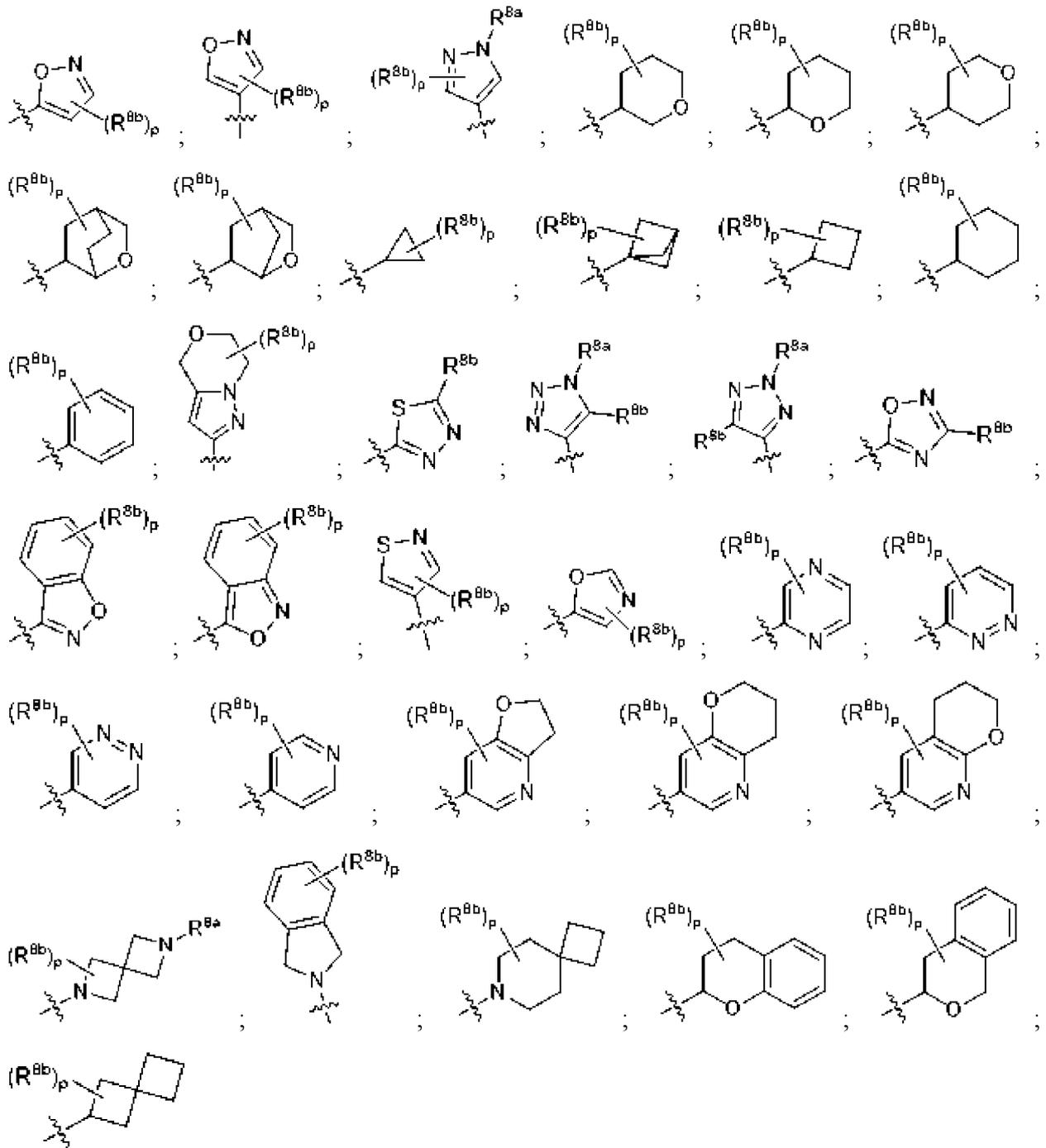
$R^3$  представляет собой необязательно замещенный гетероциклилалкил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

57. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

$R^3$  имеет одну из следующих структур:





где:

$R^{8a}$  представляет собой водород, алкил, галогеналкил,  $-C(=O)OR^{8d}$ , необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный циклоалкилалкил или необязательно замещенный циклоалкил;

каждый  $R^{8b}$  независимо представляет собой алкил, необязательно замещенный циклоалкил, циано, галоген,  $-R^{8c}OR^{8d}$ ,  $-OR^{8c}N(R^{8d})_2$ ,  $-C(=O)N(R^{8d})_2$ ,  $-R^{8c}N(R^{8d})_2$  или необязательно замещенный гетероциклил,

каждый  $R^{8c}$  необязательно представляет собой непосредственную связь или необязательно замещенную алкиленовую цепь;

каждый  $R^{8d}$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил,

гидроксиалкил, алкоксиалкил, галогеналкоксиалкил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероциклилалкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный циклоалкилалкил;

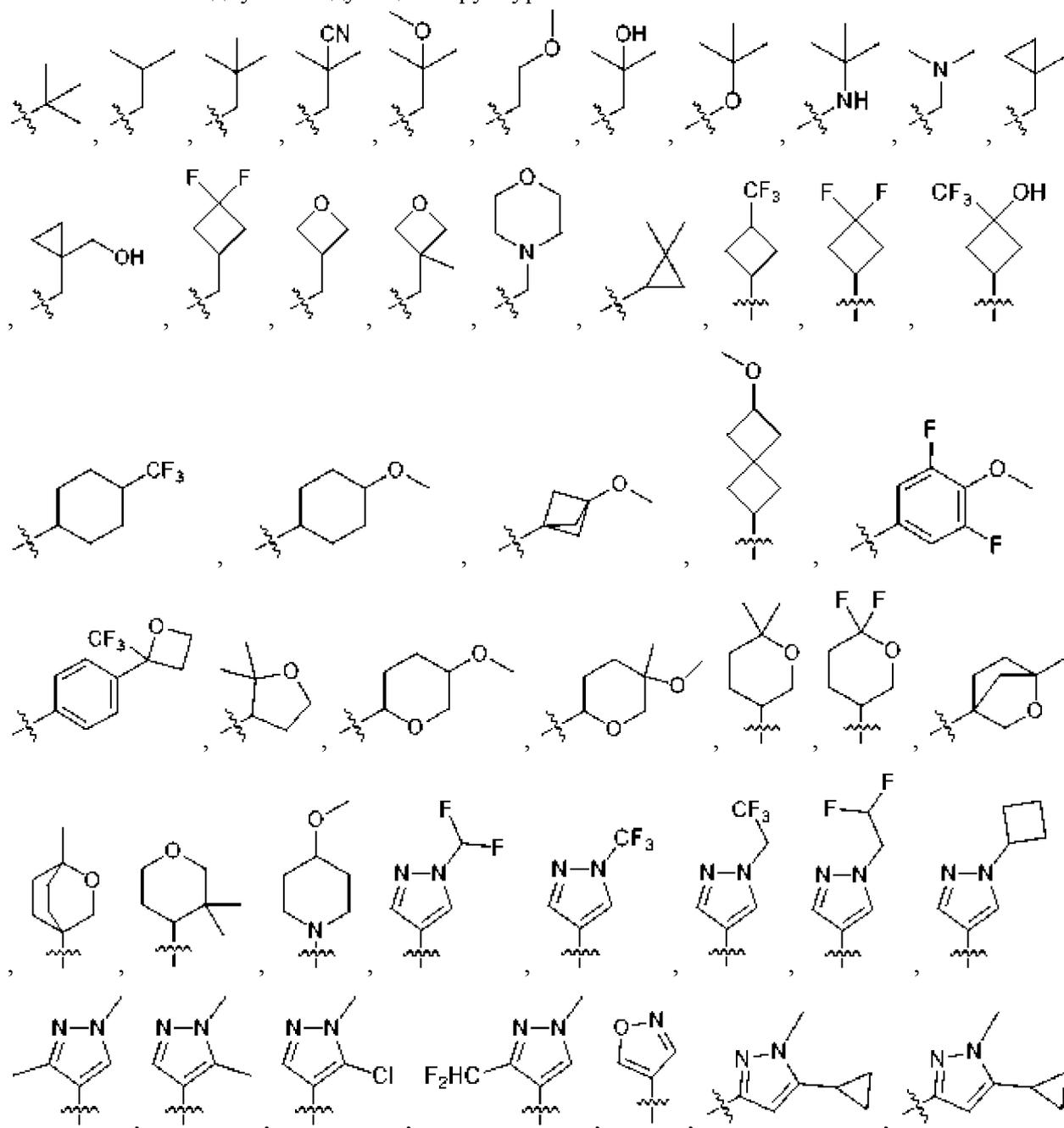
или два  $R^{8d}$ , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный гетероциклил;

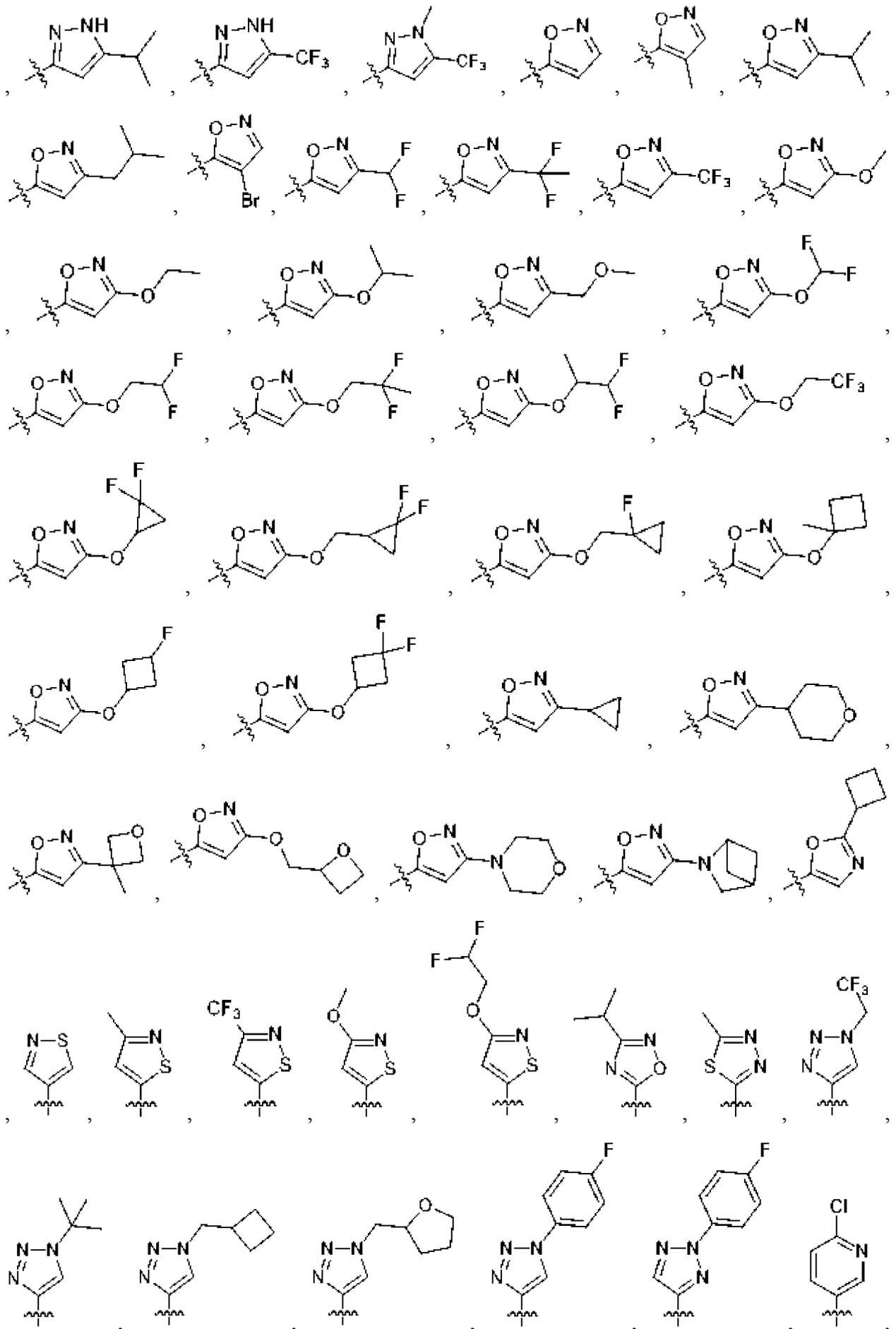
$p$  равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5; и

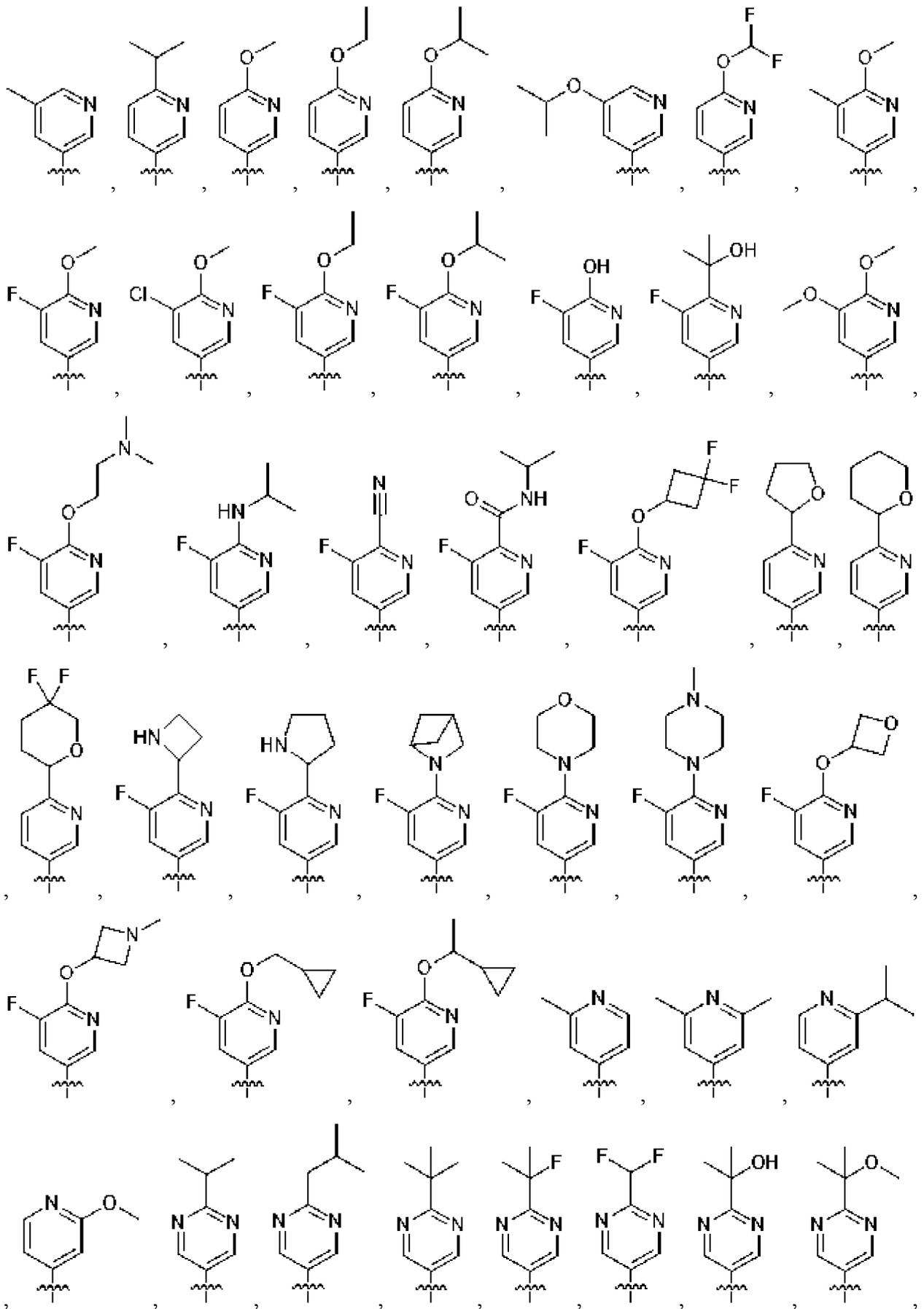
в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

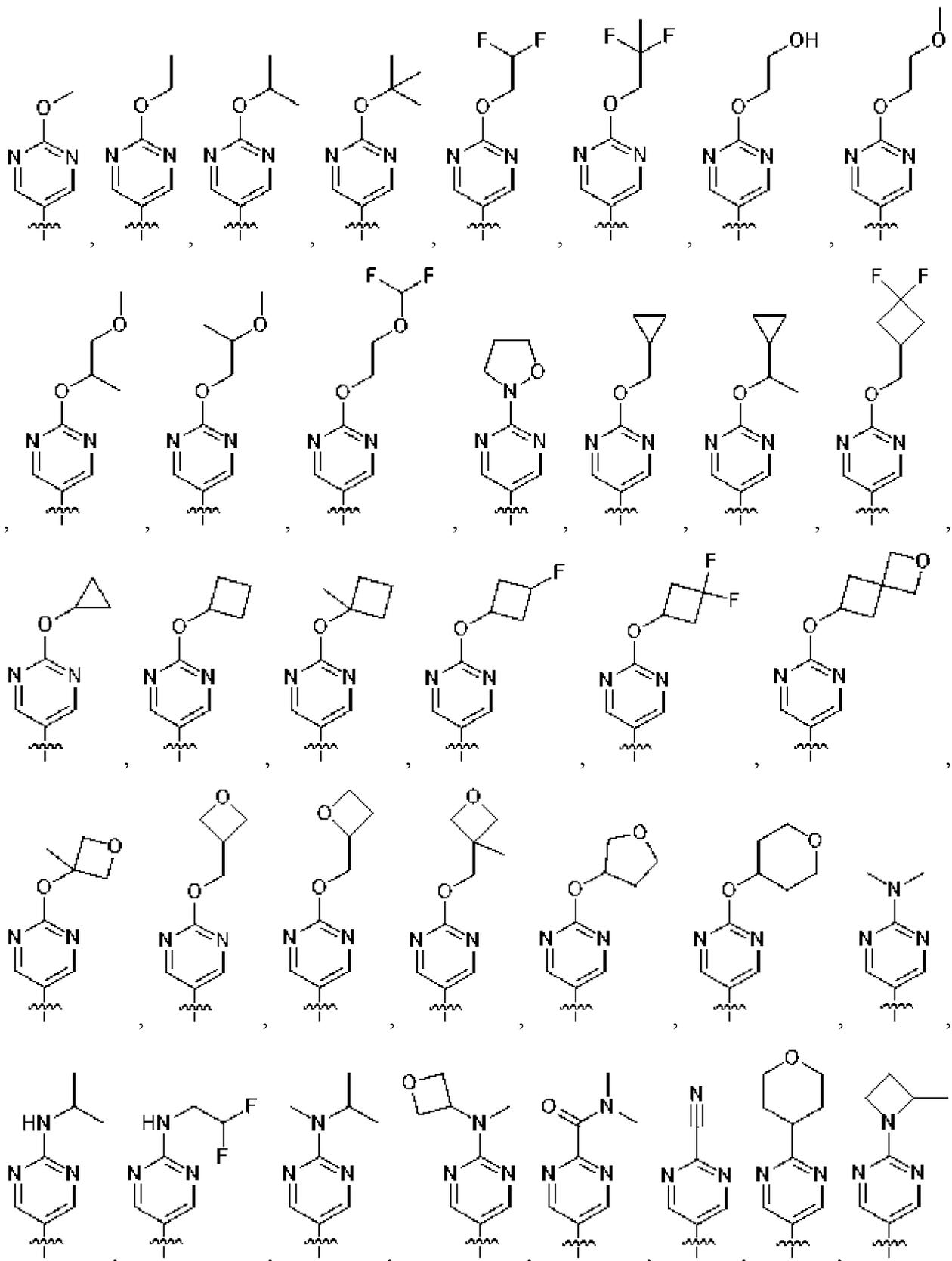
58. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

$R^3$  имеет одну из следующих структур:

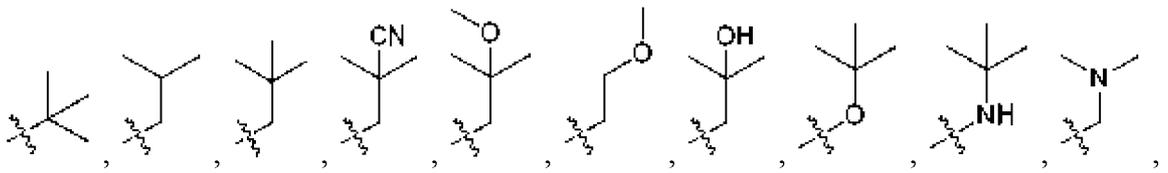








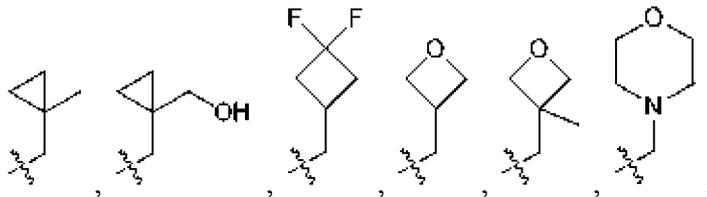




в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

60. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

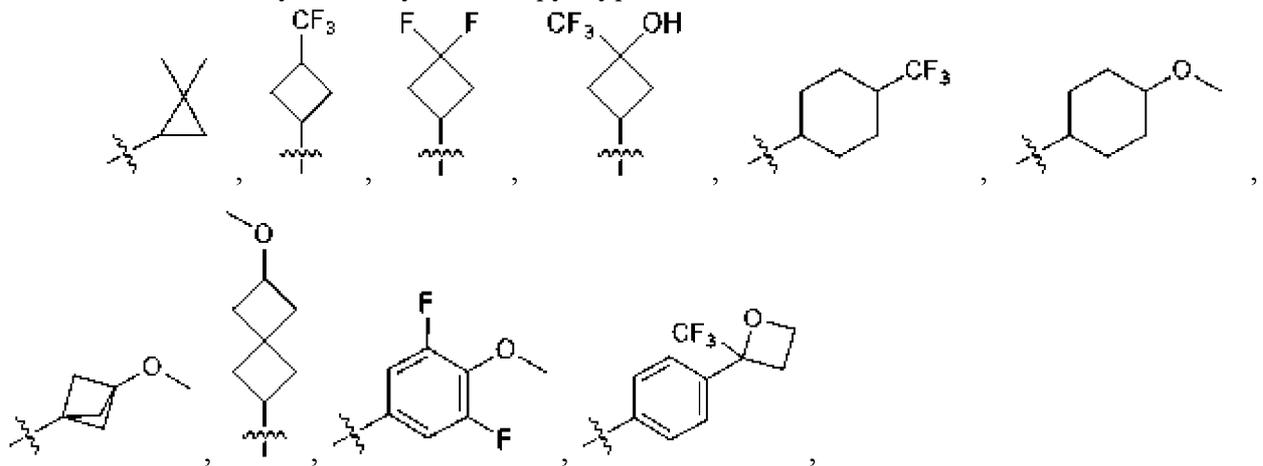
$R^3$  имеет одну из следующих структур:



в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

61. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

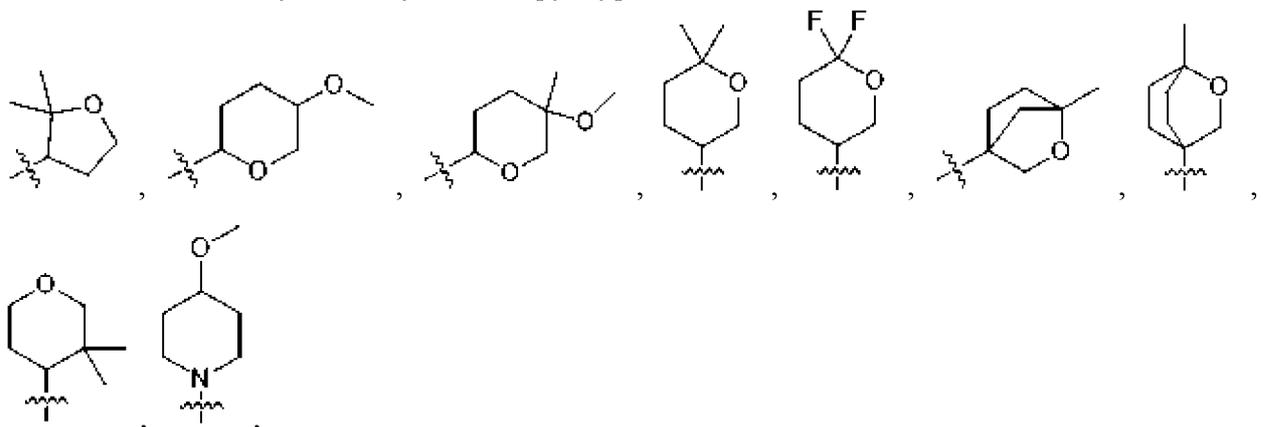
$R^3$  имеет одну из следующих структур:



в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

62. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

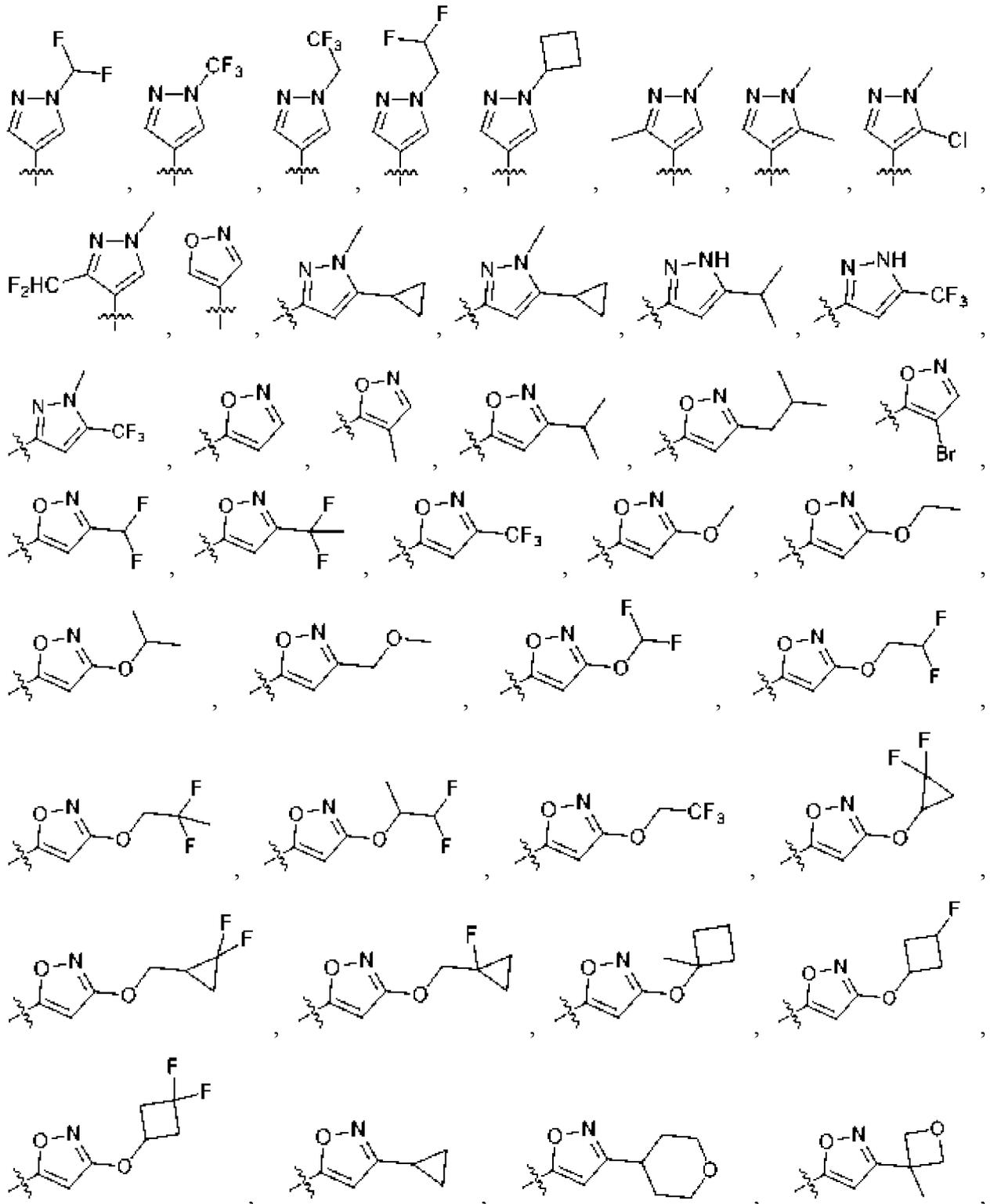
$R^3$  имеет одну из следующих структур:

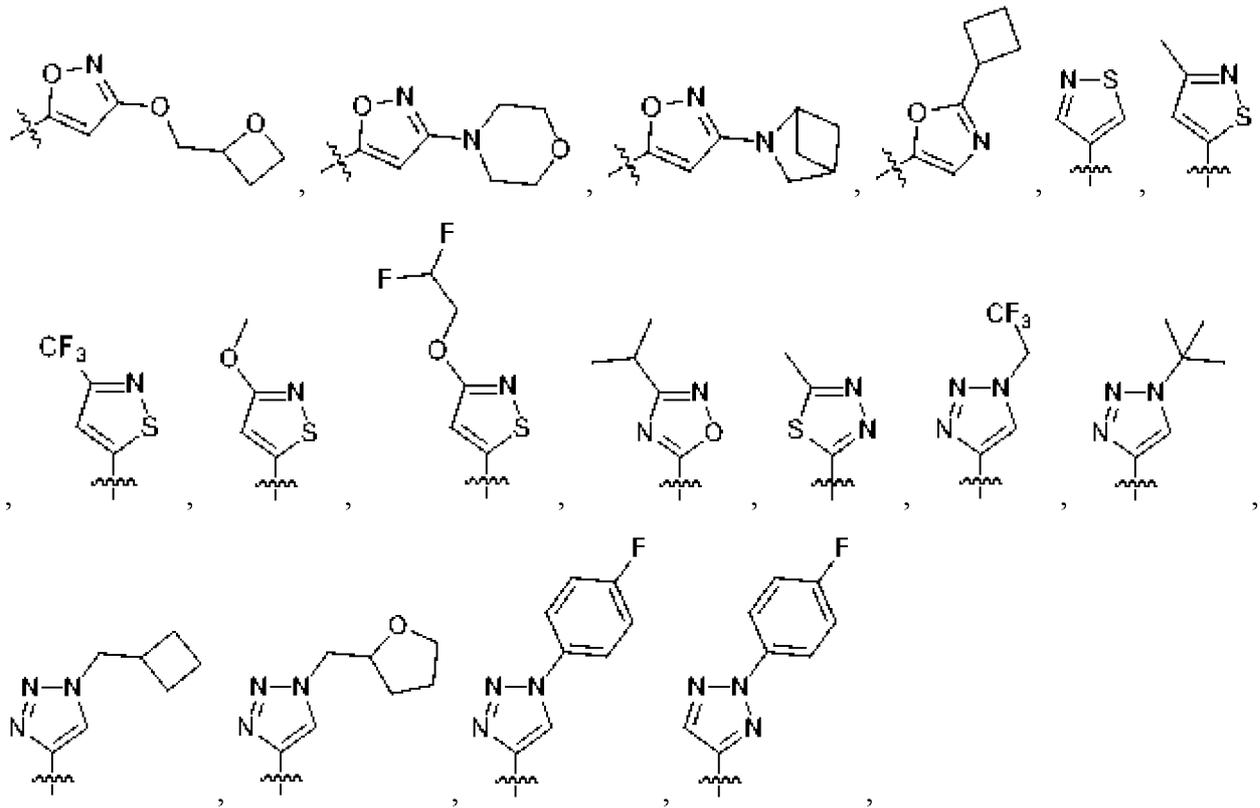


в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

63. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

$R^3$  имеет одну из следующих структур:

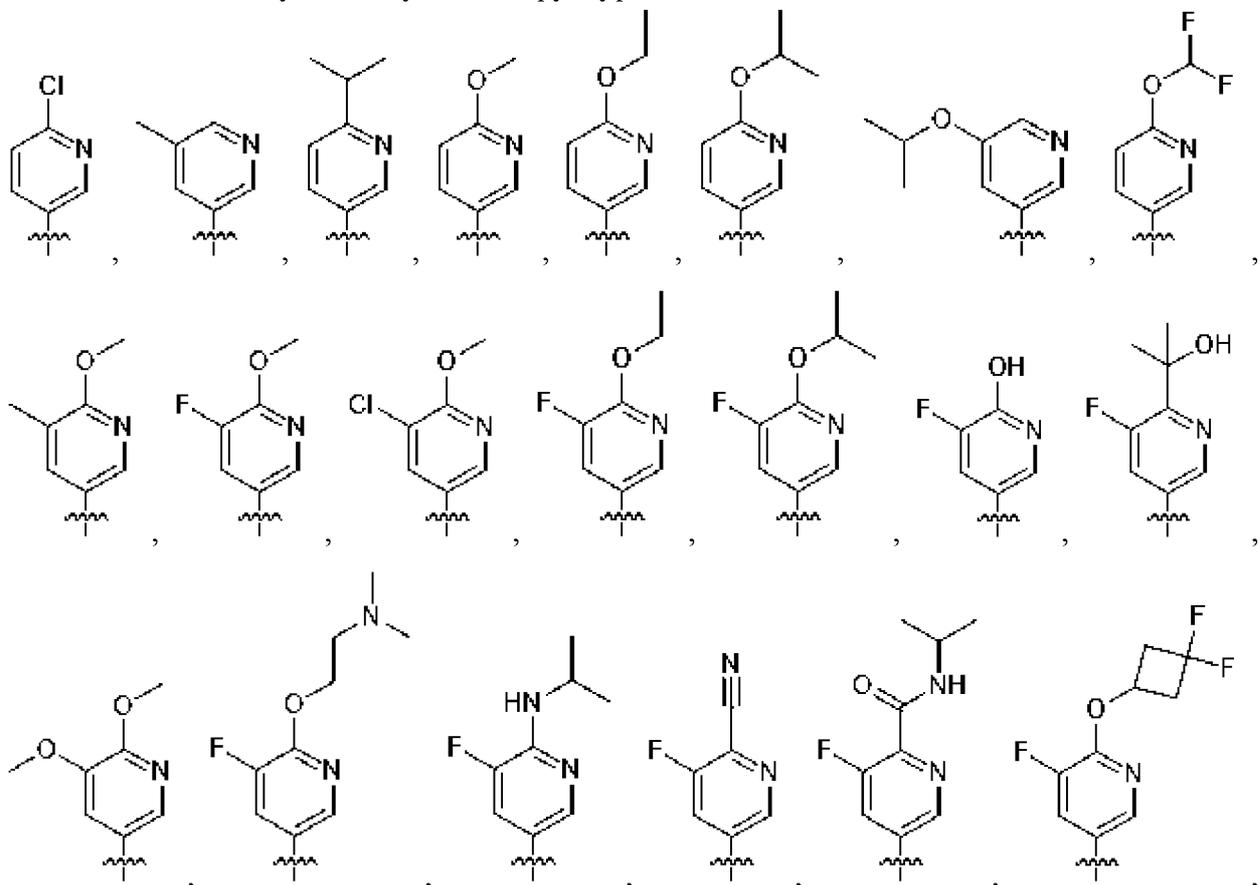


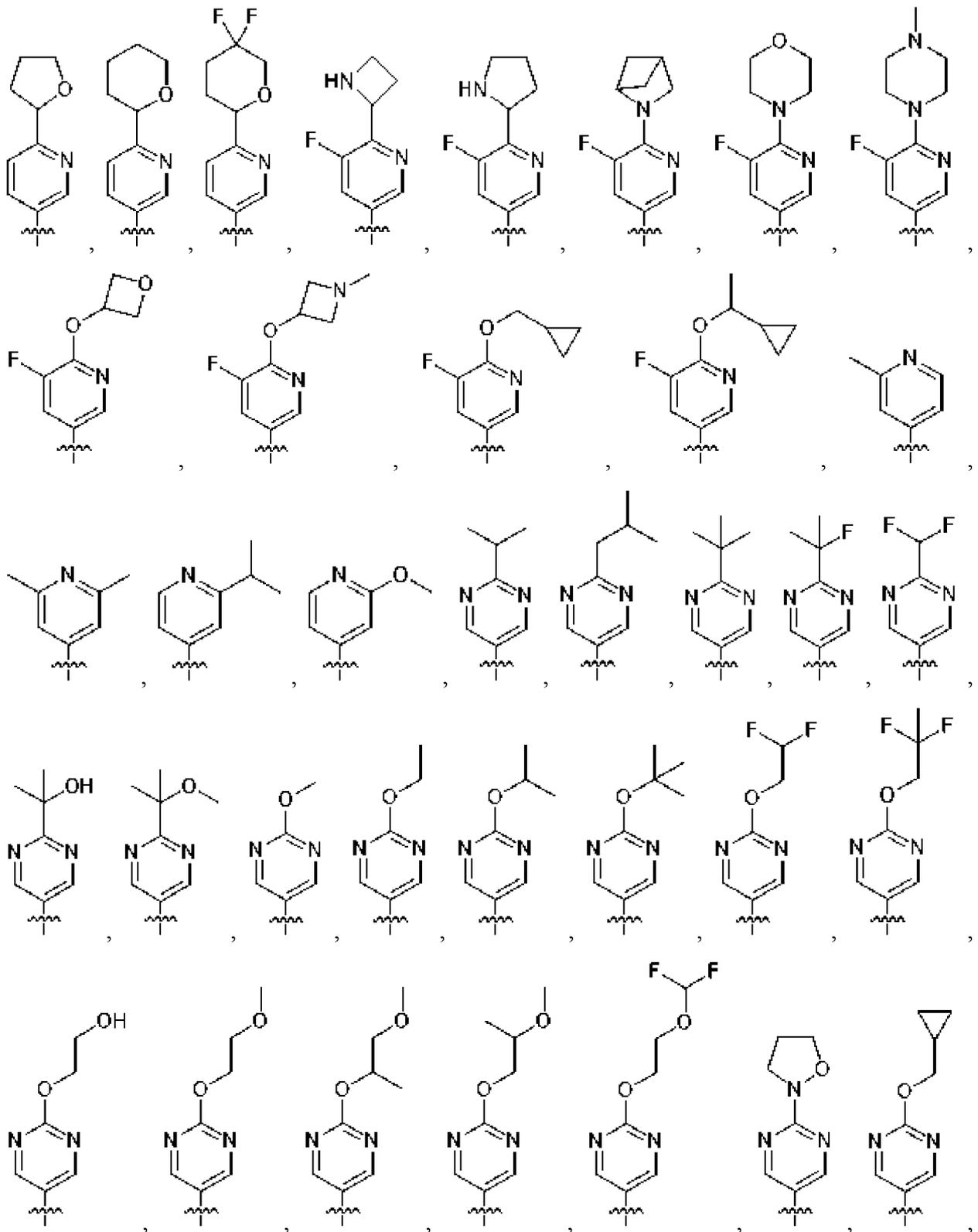


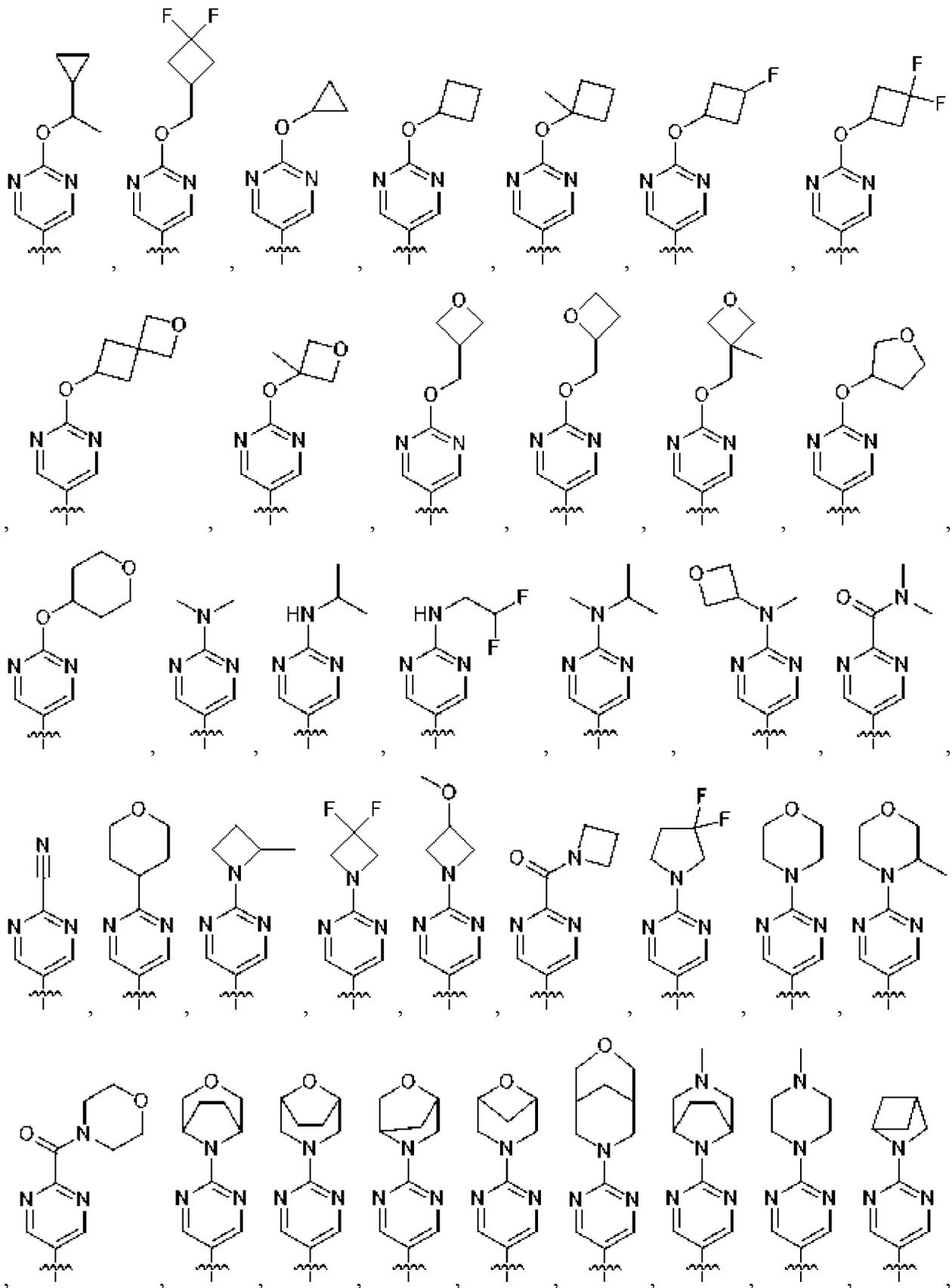
в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

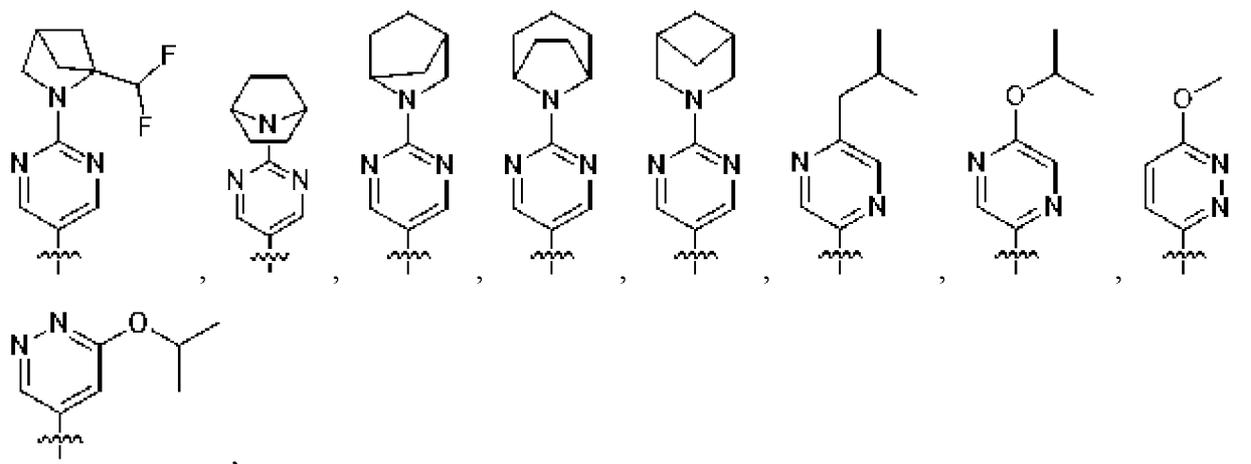
64. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

$R^3$  имеет одну из следующих структур:





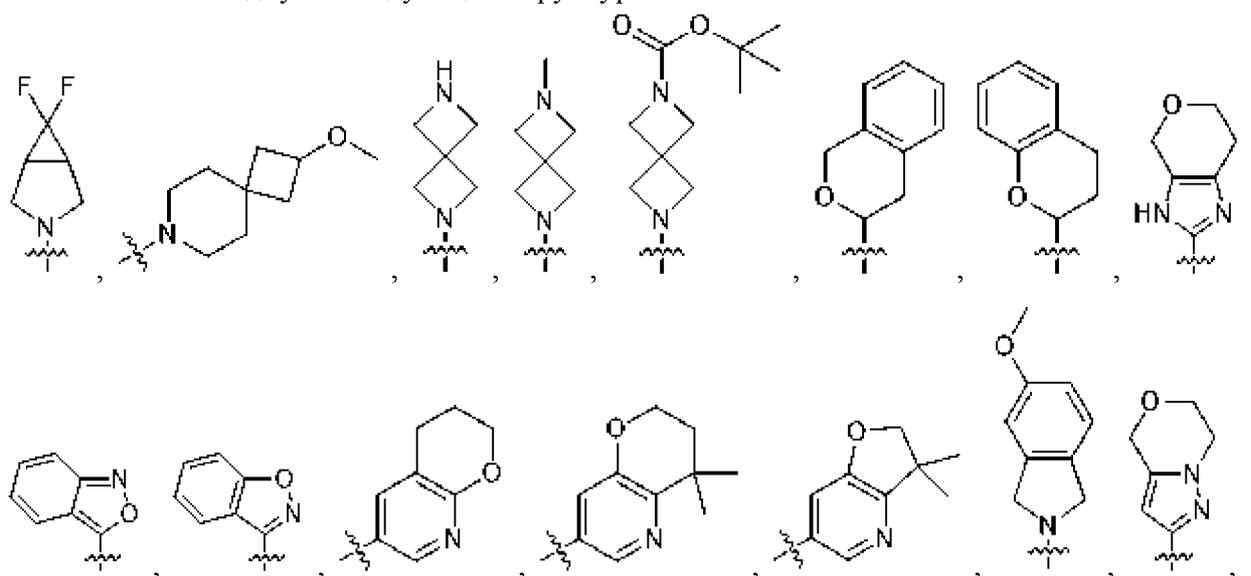




в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

65. Соединение по любому из пп. 1-42, где:

$R^3$  имеет одну из следующих структур:



в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

66. Соединение по любому из пп. 1-65, где:

L представляет собой непосредственную связь;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

67. Соединение по любому из пп. 1-65, где:

L представляет собой  $-C(=O)NR^4-$ ;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

68. Соединение по любому из пп. 1-65, где:

L представляет собой  $-NR^4C(=O)-$ ;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

69. Соединение по любому из пп. 1-68, где:

$R^4$  представляет собой водород;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

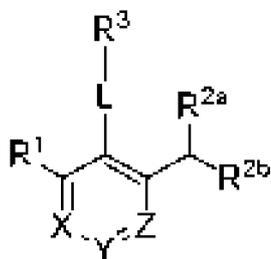
70. Соединение по любому из пп. 1-68, где:

$R^4$  представляет собой метил;

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

71. Соединение, имеющее одну из структур, представленных в таблице 1, в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

72. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество и соединение формулы (I):



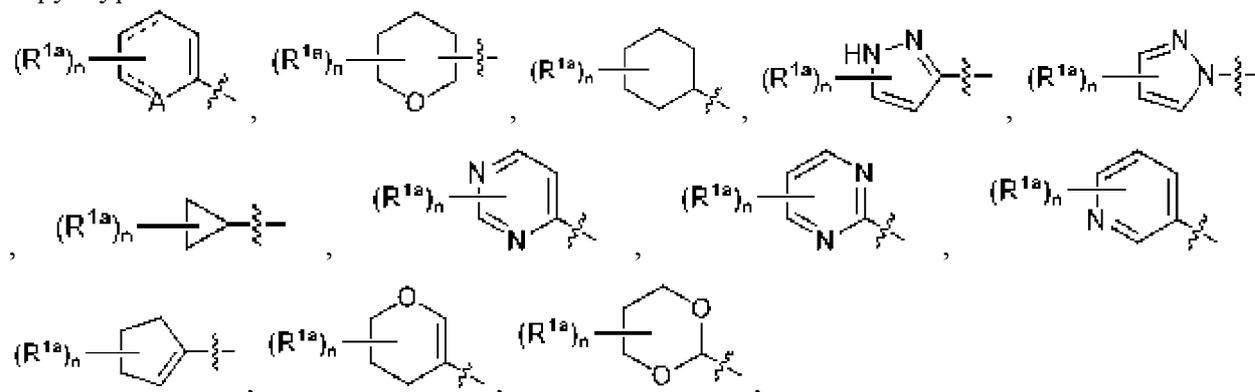
(I)

где:

каждый  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  независимо представляет собой  $N$  или  $CR^{1b}$ , при условии, что по меньшей мере один и не более двух из  $X$ ,  $Y$  и  $Z$  представляют собой  $N$ ;

$L$  представляет собой непосредственную связь,  $-NR^4C(=O)-$  или  $-C(=O)NR^4-$ ;

$R^1$  представляет собой метокси,  $-R^5N(R^6)_2$ , алкенил или имеет одну из следующих структур:



где:

каждый  $\equiv$  независимо представляет собой одинарную или двойную связь, так что все валентности удовлетворены;

каждый  $R^{1a}$  независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил,  $-R^5OR^6$ , -

$R^5N(R^6)_2$ ,  $-R^5OC(=O)R^6$ , необязательно замещенный циклоалкил или  $-R^5C(=O)OR^6$ ;

A представляет собой O, N или C;

каждый  $R^{1b}$  необязательно представляет собой водород, галоген, алкил или галогеналкил;

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный гетероарил;

или  $R^{2a}$  представляет собой водород или алкил, а  $R^{2b}$  представляет собой необязательно замещенный гетероциклил или необязательно замещенный циклоалкил;

или оба  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой алкил;

или  $R^{2a}$  представляет собой алкил, а  $R^{2b}$  представляет собой галогеналкокси;

$R^3$  представляет собой алкил, цианоалкил,  $-R^5OR^6$ ,  $-R^5N(R^6)_2$ , необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероциклил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероциклилалкил;

$R^4$  представляет собой водород или алкил;

каждый  $R^5$  необязательно представляет собой непосредственную связь или необязательно замещенную алкиленовую цепь;

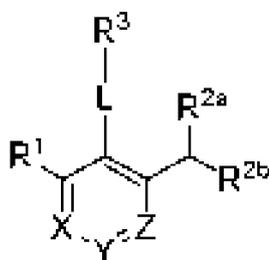
каждый  $R^6$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный арилалкил;

или два  $R^6$ , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный гетероциклил; и

n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5,

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

73. Способ лечения заболевания или состояния у млекопитающего, модулируемого потенциалозависимым натриевым каналом, при этом способ включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему терапевтически эффективного количества соединения формулы (I):



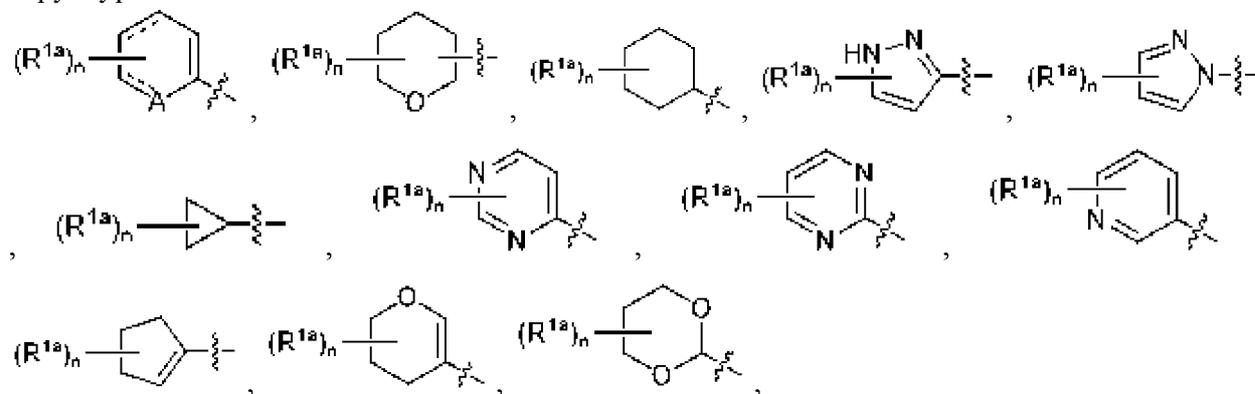
где:

каждый X, Y и Z независимо представляет собой N или  $CR^{1b}$ , при условии, что по

меньшей мере один и не более двух из X, Y и Z представляют собой N;

L представляет собой непосредственную связь,  $-NR^4C(=O)-$  или  $-C(=O)NR^4-$ ;

$R^1$  представляет собой метокси,  $-R^5N(R^6)_2$ , алкенил или имеет одну из следующих структур:



где:

каждый  $\equiv$  независимо представляет собой одинарную или двойную связь, так что все валентности удовлетворены;

каждый  $R^{1a}$  независимо представляет собой алкил, галоген, галогеналкил,  $-R^5OR^6$ ,  $R^5N(R^6)_2$ ,  $-R^5OC(=O)R^6$ , необязательно замещенный циклоалкил или  $-R^5C(=O)OR^6$ ;

A представляет собой O, N или C;

каждый  $R^{1b}$  необязательно представляет собой водород, галоген, алкил или галогеналкил;

$R^{2a}$  и  $R^{2b}$ , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный циклоалкенил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный гетероарил;

или  $R^{2a}$  представляет собой водород или алкил, а  $R^{2b}$  представляет собой необязательно замещенный гетероцикл или необязательно замещенный циклоалкил;

или оба  $R^{2a}$  и  $R^{2b}$  представляют собой алкил;

или  $R^{2a}$  представляет собой алкил, а  $R^{2b}$  представляет собой галогеналкокси;

$R^3$  представляет собой алкил, цианоалкил,  $-R^5OR^6$ ,  $-R^5N(R^6)_2$ , необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероцикл, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенный циклоалкилалкил, необязательно замещенный гетероциклалкил;

$R^4$  представляет собой водород или алкил;

каждый  $R^5$  необязательно представляет собой непосредственную связь или необязательно замещенную алкиленовую цепь;

каждый  $R^6$  необязательно представляет собой водород, алкил, галогеналкил, необязательно замещенный циклоалкил или необязательно замещенный арилалкил;

или два  $R^6$ , вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют необязательно замещенный гетероцикл; и

n равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5,

в виде его стереоизомера, энантиомера или таутомера или их смеси; или его фармацевтически приемлемая соль, сольват, изотополог или пролекарство.

По доверенности