

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490988 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.08.09

(22) Дата подачи заявки
2022.10.17

(51) Int. Cl. C07D 498/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)

(54) КОНДЕНСИРОВАННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ,
ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ NLRP3

(31) 21203314.6; 22174872.6

(32) 2021.10.19; 2022.05.23

(33) EP

(86) PCT/EP2022/078755

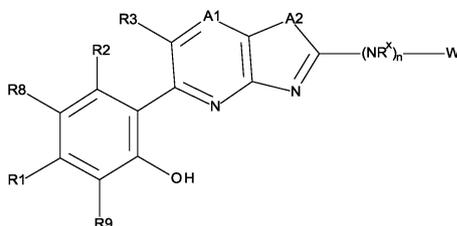
(87) WO 2023/066825 2023.04.27

(71) Заявитель:
Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ (CH)

(72) Изобретатель:
Эйткен Льюис Скотт (GB), Буш Леа
Орели, Губа Вольфганг, Ешке Георг
(CH), Джонстон Хизер Дженнифер
(GB), Меш Штефани Катарина,
Патини-Адам Анжелик (CH),
Шэннон Джонатан Мартин (GB),
Шнидер Кристиан, Стейнер Сандра,
Тоссторфф Андреас Михель (CH)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новым соединениям, имеющим общую формулу Iв



где R¹, R², R³, R⁸, R⁹, R^X, A¹, A², W и n являются такими, как описано в настоящем документе, композиции, содержащей указанные соединения, и способам применения указанных соединений.

A1

202490988

202490988

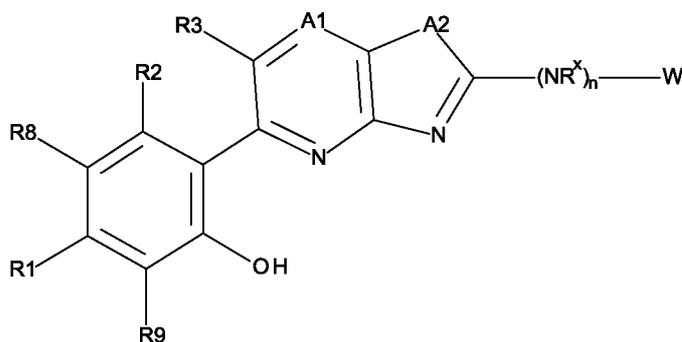
A1

КОНДЕНСИРОВАННЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИМЕНИМЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ NLRP3

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к органическим соединениям, применимым для терапии и/или профилактики у млекопитающего, и, в частности, к соединениям, которые модулируют ингибирование NLRP3.

В настоящем изобретении представлены новые соединения формулы Iв,



Iв,

где

- 10 A^1 представляет собой $-N-$ или $-CR^{10}-$;
 A^2 представляет собой $-O-$, $-NH-$, $-NCH_3-$ или $-S-$;
 R^1 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, циано, алкокси, циклоалкил или алкилсульфонил;
 R^9 представляет собой H, алкил, галоген или циано;
15 или R^1 и R^9 образуют 4-6-членный циклоалкил или гетероцикл, содержащий один гетероатом O;
 R^2 представляет собой H, галоген, алкил, циано, галогеналкокси, галогеналкил, алкокси, алкоксиалкил или гидроксиалкил, и R^3 представляет собой H, галоген или алкил, где
20 по меньшей мере один из R^2 и R^3 не представляет собой H;
 R^8 представляет собой H или галоген;
 R^{10} выбран из H, алкила, ацетила, алкиламино, диалкиламино, гидроксиалкила, гидроксиалкилалкила, циано, галогена, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси и $NR'R''$, где R'
25 и R'' независимо выбраны из H и алкила, или R' , и R'' , и атом N, к которому они присоединены, образуют или 4-6-членный

N-содержащий гетероцикл, необязательно замещенный -ОН, или 5-членное лактамное кольцо;

n может быть равным 0 или 1;

R^X представляет собой H, алкил, алкоксиалкил или гидроксисалкил;

W выбран из

4-10-членного гетероцикла, содержащего до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где максимальное число гетероатомов O равно 1, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо-, -ОН, галогена, алкила, алкоксиалкила, алкиламино, диалкиламиноалкила, гидроксисалкила, циано, галогеналкила, сложного алкилового эфира, алкилсульфона, циклоалкила, гетероцикла, содержащего один гетероатом O, циклоалкила, замещенного -ОН, циклоалкил- CH_2 -, замещенного -ОН, 6-членного гетероарила, замещенного алкокси, и 5-членного гетероарила с 2 гетероатомами N,

4-6-членного гетероцикл- CH_2 -, содержащего до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где максимальное число гетероатомов O равно 1, необязательно замещенного алкилом,

3-6-членного циклоалкила, необязательно замещенного 1-2 заместителями, независимо выбранными из -ОН, алкиламино и диалкиламино,

4-членного циклоалкил- CH_2 -, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из -ОН и алкила, и

5-членного гетероарил- CH_2 -, содержащего 2 гетероатома N;
и фармацевтически приемлемые соли.

Кроме того, настоящее изобретение включает все рацемические смеси, все их соответствующие энантиомеры и/или оптические изомеры.

Уровень техники

5 Инфламмосома с белком 3, содержащим пириновый домен (NLRP3), семейства NOD-подобных рецепторов (NLR), является компонентом воспалительного процесса, и ее aberrантная активация является патогенной в наследственных нарушениях, таких как криопирин-ассоциированные периодические синдромы (CAPS), и сложных заболеваниях, таких как рассеянный склероз, сахарный диабет 2 типа, болезнь Альцгеймера и атеросклероз.

10 NLRP3 представляет собой внутриклеточную сигнальную молекулу, которая воспринимает многие факторы патогенного происхождения, окружающей среды и хозяина. После активации NLRP3 связывается с подобным пятнышку регуляторным белком, ассоциированным с апоптозом, содержащим домен активации и рекрутирования каспаз (ASC). Затем ASC полимеризуется с
15 образованием большого агрегата, известного как пятнышко ASC. Полимеризованный ASC, в свою очередь, взаимодействует с цистеиновой протеазой каспазой-1 с образованием комплекса, называемого инфламмосомой. Это приводит к активации каспазы-1, которая расщепляет формы-предшественники провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18 (называемых соответственно про-IL-
20 1 β и про-IL-18), таким образом активируя эти цитокины. Каспаза-1 также опосредует тип воспалительной формы гибели клеток, известный как пироптоз. Пятнышко ASC также может рекрутировать и активировать каспазу-8, которая может обрабатывать про-IL-1 β и про-IL-18 и запускать апоптотическую гибель клеток.

25 Каспаза-1 расщепляет про-IL-1 β и про-IL-18 до их активных форм, которые секретируются из клетки. Активная каспаза-1 также расщепляет газдермин-D, вызывая пироптоз. Контролируя путь пироптозной гибели клеток, каспаза-1 также опосредует высвобождение молекул алармина, таких как IL-33 и белок 1 высококомобильной группы (HMGB1). Каспаза-1 также расщепляет внутриклеточный
30 IL-1R2, что приводит к его деградации и высвобождению IL-1 α . В клетках человека каспаза-1 может также контролировать процессинг и секрецию IL-37. Ряд других субстратов каспазы-1, таких как компоненты цитоскелета и путь гликолиза, могут способствовать каспаза-1-зависимому воспалению.

NLRP3-зависимые пятнышки ASC высвобождаются во внеклеточную среду, где они могут активировать каспазу-1, индуцировать процессинг субстратов каспазы-1 и распространять воспаление.

5 Активные цитокины, полученные в результате активации инфламмасом NLRP3, являются важными факторами воспаления и взаимодействуют с другими путями цитокинов, формируя иммунный ответ на инфекцию и травму. Например, передача сигналов IL-1 β вызывает секрецию провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF. IL-1 β и IL-18 действуют синергетически с IL-23, чтобы индуцировать продуцирование IL-17 CD4 Th17 клетками памяти и $\gamma\delta$ Т-клетками в отсутствие
10 взаимодействия с Т-клеточным рецептором. IL-18 и IL-12 также действуют синергетически, индуцируя продуцирование IFN- γ Т-клетками памяти и NK-клетками, управляющими Th1 ответом.

Наследственное заболевание CAPS синдром Макл-Уэльса (MWS), семейный
15 холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS) и мультисистемное воспалительное заболевание с неонатальным началом (NOMID) вызваны мутациями приобретения функции в NLRP3, таким образом определяя NLRP3 как критический компонент воспалительного процесса. NLRP3 также вовлечен в патогенез ряда сложных заболеваний, в частности, включая метаболические нарушения, такие как сахарный диабет 2 типа, атеросклероз, ожирение и подагра.

20 Становится известной роль NLRP3 в заболеваниях центральной нервной системы, и также было показано, что NLRP3 влияет на заболевания легких. NLRP3, как также предполагалось, играет роль в ряде состояний центральной нервной системы, включая болезнь Паркинсона (БП), болезнь Альцгеймера (БА), деменцию, болезнь Хантингтона, церебральная малярия, повреждение мозга из-за
25 пневмококкового менингита (Walsh et al., Nature Reviews, 15: 84-97, 2014, и Dempsey et al. Brain. Behav. Immun. 2017;61: 306–316). NLRP3, как также было показано, играет роль в ряде заболеваний легкого, включая хроническую обструктивную болезнь легких (ХОБЛ), бронхиальную астму (включая устойчивую к стероидам астму), асбестоз и силикоз (De Nardo et al., Am. J. Pathol., 184: 42-54,
30 2014, и Kim et al. Am J Respir Crit Care Med. 2017 196(3): 283–97). Кроме того, NLRP3 играет роль в развитии заболеваний печени, почек и старения. Многие из этих ассоциаций были определены с использованием мышей *Nlrp3*^{-/-}, но также были получены сведения о специфической активации NLRP3 при этих заболеваниях. При сахарном диабете 2 типа (СД2) отложение островкового

амилоидного полипептида в поджелудочной железе активирует передачу сигналов NLRP3 и IL-1 β , что приводит к гибели клеток и воспалению.

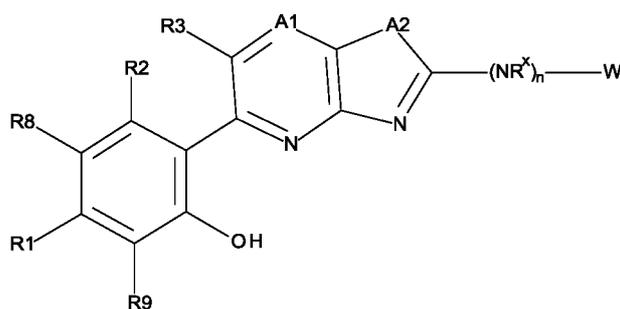
Было показано, что несколько малых молекул ингибируют инфламмасому NLRP3. Глибурид ингибирует продуцирование IL-1 β в микромолярных концентрациях в ответ на активацию NLRP3, но не NLRC4 или NLRP1. Другие ранее охарактеризованные слабые ингибиторы NLRP3 включают партенолид, 3,4-метилendioкси- β -нитростирол и диметилсульфоксид (ДМСО), хотя эти средства имеют ограниченную эффективность и являются неспецифичными.

Современные способы лечения заболеваний, связанных с NLRP3, включают биологические агенты, которые нацелены на IL-1. Это рекомбинантный антагонист рецептора IL-1 анакинра, антитело, нейтрализующее IL-1 β , канакинумаб и растворимый рецептор-ловушка IL-1 рилонацепт. Эти подходы оказались успешными в лечении CAPS, и эти биологические агенты использовались в клинических испытаниях для других IL-1 β -ассоциированных заболеваний.

Существует потребность в создании соединений с улучшенными фармакологическими, и/или физиологическими, и/или физико-химическими свойствами и/или тех, которые обеспечивают применимую альтернативу известным соединениям.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении представлены новые соединения формулы Ib,



Ib,

где

A¹ представляет собой -N- или -CR¹⁰-;

A² представляет собой -O-, -NH-, -NCH₃- или -S-;

R¹ представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, циано, алкокси, циклоалкил или алкилсульфонил;

R⁹ представляет собой H, алкил, галоген или циано;

или R^1 и R^9 образуют 4-6-членный циклоалкил или гетероцикл, содержащий один гетероатом O;

R^2 представляет собой H, галоген, алкил, циано, галогеналкокси, галогеналкил, алкокси, алкоксиалкил или гидроксисалкил, и R^3 представляет собой H, галоген или алкил, где по меньшей мере один из R^2 и R^3 не представляет собой H;

R^8 представляет собой H или галоген;

R^{10} выбран из H, алкила, ацетила, алкиламино, диалкиламино, гидроксисалкила, гидроксисалкилалкила, циано, галогена, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси и $NR'R''$, где R' и R'' независимо выбраны из H и алкила, или R' , и R'' , и атом N, к которому они присоединены, образуют или 4-6-членный N-содержащий гетероцикл, необязательно замещенный -OH, или 5-членное лактамное кольцо;

n может быть равным 0 или 1;

R^X представляет собой H, алкил, алкоксиалкил или гидроксисалкил;

W выбран из

4-10-членного гетероцикла, содержащего до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где максимальное число гетероатомов O равно 1, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо-, -OH, галогена, алкила, алкоксиалкила, алкиламино, диалкиламиноалкила, гидроксисалкила, циано, галогеналкила, сложного алкилового эфира, алкилсульфона, циклоалкила, гетероцикла, содержащего один гетероатом O, циклоалкила, замещенного -OH, циклоалкил- CH_2 -, замещенного -OH, 6-членного гетероарила, замещенного алкокси, и 5-членного гетероарила с 2 гетероатомами N,

4-6-членного гетероцикл- CH_2 -, содержащего до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где максимальное число гетероатомов O равно 1, необязательно замещенного алкилом,

3-6-членного циклоалкила, необязательно замещенного 1-2 заместителями, независимо выбранными из -ОН, алкиламино и диалкиламино,

5 4-членного циклоалкил-СН₂-, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из -ОН и алкила, и

5-членного гетероарил-СН₂-, содержащего 2 гетероатома N;

и фармацевтически приемлемые соли.

10

Термин «ацетил» означает группу -C(=O)СН₃.

Термин «алкил» обозначает одновалентную линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления, если не указано иное, алкил содержит от 1 до 6 атомов углерода (С₁₋₆-алкил) или от 1 до 4 атомов углерода (С₁₋₄-алкил). Примеры С₁₋₆-алкила включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил и пентил. Конкретные алкильные группы включают метил и этил.

Термин «алкокси» обозначает группу формулы -O-R', где R' представляет собой С₁₋₆-алкильную группу. Примеры С₁₋₆-алкоксигрупп включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси и трет-бутокси. В частности, алкоксигруппы включают метокси и этокси.

Термин «алкоксиалкил» обозначает алкильную группу, где один из атомов водорода алкильной группы замещен алкоксигруппой. Конкретные примеры алкоксиалкила представляют собой метоксиметил и метоксиэтил.

Термин «амино» обозначает группу -NH₂.

Термин «алкиламино» обозначает аминогруппу, где один из атомов водорода аминогруппы замещен алкильной группой. Конкретным примером является метиламино.

Термин «алкиламиноалкил» обозначает аминоалкильную группу, где один из атомов водорода аминогруппы замещен алкильной группой. Примеры алкиламиноалкильных групп включают метиламинометил и метиламиноэтил.

Термин «диалкиламино» обозначает аминогруппу, где два атома водорода аминогруппы замещены двумя алкильными группами. Конкретным примером является диметиламино.

35

Термин «диалкиламиноалкил» обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен диалкиламиногруппой. Примеры диалкиламиноалкила включают (диметиламино)метил и (диметиламино)этил. Конкретным примером является (диметиламино)метил.

Термин «аминоалкил» обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен аминогруппой. Примеры аминоалкила включают аминометил и аминоэтил.

Термин «сложный эфир» обозначает карбоксильную группу, соединяющую два фрагмента, связанные на атомах углерода. Примеры включают метоксикарбонил.

Термин «алкиловый сложный эфир» обозначает сложноэфирную группу, где один из атомов водорода сложноэфирной группы замещен алкильной группой. Конкретные примеры представляют собой 2-метокси-2-оксоэтил и 3-метокси-3-оксопропил.

Термин «сульфонил» обозначает группу $-S(O)_2-$.

Термин «алкилсульфонил» обозначает группу формулы $-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой алкильную группу. Конкретные примеры алкилсульфонильных групп включают группы формулы $-S(O)_2-R'$, где R' представляет собой метил.

Термин «циклоалкил» обозначает моноциклический или полициклический насыщенный или частично ненасыщенный неароматический углеводород. В некоторых вариантах осуществления, если не указано иное, циклоалкил содержит от 3 до 8 атомов углерода, от 3 до 6 атомов углерода или от 3 до 5 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой насыщенный моноциклический или полициклический углеводород. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, октагидропенталенил, спиро[3.3]гептанил и тому подобное. Конкретные примеры включают циклобутил, циклопентил и циклогексил. Другие конкретные примеры включают циклопропил и циклогексил.

Термин «циано» обозначает группу $-C\equiv N$.

Термины «галоген», «галогенид» и «гало» используются в данном документе взаимозаменяемо и обозначают фтор, хлор, бром или иод. Конкретные галогены представляют собой фтор и хлор.

Термин «галогеналкил» обозначает C_{1-6} -алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода C_{1-6} -алкильной группы замещен одинаковыми или

разными атомами галогена. Примеры галогеналкила включают фторметил, дифторметил и трифторметил. Конкретными примерами являются дифторметил, дифторпропил и трифторметил.

5 Термин «галогеналкокси» обозначает C_{1-6} -алкоксигруппу, где по меньшей мере один из атомов водорода C_{1-6} -алкоксигруппы замещен одинаковыми или разными атомами галогена. Примерами галогеналкокси являются дифторметокси, трифторметокси, дифторэтокси и трифторэтокси. Конкретными примерами являются дифторметокси и трифторметокси.

10 Термин «гетероарил», отдельно или в комбинации, означает одновалентную ароматическую гетероциклическую моно- или бициклическую кольцевую систему с 5-12 циклообразующими атомами, которая содержит 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранные из N, O и S, а остальные циклообразующие атомы представляет собой углерод. Примеры гетероарильной группы включают пирролил, фуранил, тиенил, имидазолил, оксазолил, тиазолил, триазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, 15 тетразолил, пиридинил, пиазинил, пиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиазимидазинил, триазилил, азапилил, диазепинил, изоксазолил, бензофуранил, изотиазолил, бензотиенил, индолил, изоиндолил, изобензофуранил, бензимидазолил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензотиазолил, бензоизотиазолил, бензооксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, 20 пурилил, хинолинил, изохинолинил, хиназолинил, хиноксалинил и бензотиофенил. Конкретным примером гетероарильной группы является имидазол.

Термин «гетероциклическое кольцо» или «гетероцикл» обозначает одновалентную насыщенную или частично ненасыщенную моно- или бициклическую кольцевую систему из 4-10 кольцевых атомов или 4-9 кольцевых 25 атомов, содержащую 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом оставшиеся кольцевые атомы представляют собой углерод. Примерами моноциклических насыщенных гетероциклических колец являются азетидинил, диазепанил, пирролидинил, тетрагидрофуранил, пиазолидинил, имидазолидинил, оксазолидинил, изоксазолидинил, тиазолидинил, пиперидинил, тетрагидропиранил, 30 тетрагидротиопиранил, морфолинил и пиперазинил. Примеры полициклических насыщенных гетероциклических колец представляют собой азаспирогептанил, диазаспирогептанил, азаспирооктанил, диазаспирооктанил, диазаспинонанил, оксаазаспирооктанил и оксадиазаспинонанил. Конкретные примеры 4-членных гетероциклических колец представляют собой азетидинил и оксетанил. 35 Конкретные примеры 5-членных гетероциклических колец представляют собой

пирролидинил, тетрагидрофуранил и пирролидинил. Конкретные примеры 6-членных гетероциклических колец представляют собой пиперидил, морфолинил, тетрагидропиранил и пиперазинил. Конкретным примером 7-членного гетероциклического кольца является азепанил. Конкретные примеры 8-членных гетероциклических колец представляют собой азабицикло[2.2.2]октан-4-ил и гексагидрофуоро[3,4-с]пиррол-5-ил. Конкретные примеры 9-членных гетероциклических колец представляют собой октагидроиндолизинил, октагидропирроло[2,3-с]пиридин-1-ил, диазаспинононан-7-ил и гексагидро-2Н-пирроло[3,4-б][1,4]оксазин-4-ил. Конкретные примеры 10-членных гетероциклических колец представляют собой октагидро-1,7-нафтиридин-1-ил и гексагидро-2Н-пиридо[4,3-б][1,4]оксазин-4-ил.

Термин «гидроксигруппа» обозначает группу -ОН.

Термин «гидроксиалкил» обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен гидроксильной группой. Примеры гидроксиалкила включают гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксипропил, гидроксиметилэтил, гидроксиметилпропил и дигидроксипропил. Конкретными примерами являются гидроксиметил, гидроксиэтил, гидроксипропил и гидроксиметилэтил.

Термин «лактамное кольцо» обозначает циклический амид. Конкретным примером является 2-оксопирролидин-1-ил.

Термин «оксо» обозначает двухвалентный атом кислорода =О.

Термин «пирролидинилалкил» обозначает алкильную группу, где по меньшей мере один из атомов водорода алкильной группы замещен пирролидинильной группой. Примером пирролидинилалкила является пирролидинилметил.

Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства свободных оснований или свободных кислот, которые не являются биологически или иным образом нежелательными. Соли образуются с неорганическими кислотами, такими как трифторуксусная кислота, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота, в частности, хлористоводородная кислота, и органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, гликолевая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, лимонная кислота,

бензойная кислота, коричная кислота, миндальная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, салициловая кислота, N-ацетилцистеин. Кроме того, эти соли могут быть получены при добавлении неорганического основания или органического основания к свободной кислоте. Соли, полученные из неорганического основания, включают без ограничения соли натрия, калия, лития, аммония, кальция, магния. Соли, полученные из органических оснований, включают без ограничения соли первичных, вторичных и третичных аминов, замещенных аминов, в том числе встречающихся в природе замещенных аминов, циклических аминов и основных ионообменных смол, например, изопропиламина, триметиламина, диэтиламина, триэтиламина, трипропиламина, этаноламина, лизина, аргинина, N-этилпиперидина, пиперидина, полиаминных смол. Соединение формулы I также может находиться в форме цвиттер-ионов. Особенно предпочтительными фармацевтически приемлемыми солями соединений формулы I являются соли, образованные с муравьиной кислотой, и соли, образованные с хлористоводородной кислотой, с получением гидрохлоридной, дигидрохлоридной или тригидрохлоридной соли.

Сокращение мкМ обозначает микромолярный и является эквивалентом символа мкМ.

Сокращение мкл означает микролитр и является эквивалентом символа мкл.

Сокращение мкг означает микрограмм и является эквивалентом символа мкг.

Соединения формулы Ib могут содержать несколько асимметрических центров и могут находиться в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически чистых диастереоизомеров, смесей диастереоизомеров, диастереоизомерных рацематов или смесей диастереоизомерных рацематов.

В соответствии с правилом Кана-Ингольда-Прелога асимметрический атом углерода может находиться в «R»- или «S»-конфигурации.

Также в варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, в частности, соединения в соответствии с формулой Ib, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, более конкретно соединения в соответствии с формулой Ib, описанные в данном документе.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в настоящем документе, где A^2 представляет собой –O- или –NH-.

5 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, где A^2 представляет собой –O-.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, где

10 R^1 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, циано, алкокси, циклоалкил или алкилсульфонил;

R^9 представляет собой H, алкил, галоген или циано;

или R^1 и R^9 образуют 5-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом O.

15 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, где

R^1 представляет собой галоген, алкил, галогеналкил или циано;

R^9 представляет собой H;

20 или R^1 и R^9 образуют 5-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом O.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, где R^1 представляет собой галоген или циано, и R^9 представляет собой H.

25 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, где R^2 представляет собой алкил или алкоксиалкил, и R^3 представляет собой H.

30 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, где R^8 представляет собой H.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, где R^{10} выбран из H, алкила, ацетила, алкиламино, диалкиламино, гидроксиалкила, гидроксиалкилалкила, циано, алкокси и $NR'R''$, где R' , и R'' , и атом N, к которому

они присоединены, образуют или 4-5-членный N-содержащий гетероцикл, необязательно замещенный –ОН, или 5-членное лактамное кольцо.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, где R¹⁰ выбран из H, циано и алкокси.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, где R¹⁰ представляет собой H.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, где R^X представляет собой H, алкоксиалкил или гидроксипалкил.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, где R^X представляет собой H.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, где W выбран из

4-10-членного гетероцикла, содержащего до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где максимальное число гетероатомов O равно 1, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо, –ОН, галогена, алкила, алкоксиалкила, алкиламино, диалкиламиноалкила, гидроксипалкила, галогеналкила, 4-членного циклоалкила, 4-членного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом O, 4-членного циклоалкила, замещенного –ОН, и 4-членного циклоалкил-CH₂-, замещенного –ОН,

4-6-членного гетероцикл-CH₂-, содержащего до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где максимальное число гетероатомов O равно 1, необязательно замещенного алкилом,

3-6-членного циклоалкила, необязательно замещенного –ОН, алкиламино или диалкиламино,

4-членного циклоалкил-CH₂-, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из –ОН и алкила, и

5-членного гетероарил-CH₂-, содержащего 2 гетероатома N.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, где W выбран из

6-9-членного гетероцикла, содержащего до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где максимальное число гетероатомов O равно 1, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо, -ОН, галогена, алкила и гидроксилалкила,

6-членного гетероцикл-CH₂-, содержащего один гетероатом N, замещенный алкилом, и

5-членного циклоалкила, замещенного диалкиламином.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, где W представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N, необязательно замещенный или алкилом, или оксо, или как алкилом, так и -ОН;

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, где

A¹ представляет собой -N- или -CR¹⁰-;

A² представляет собой -O- или -NH-;

R¹ представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, циано, алкокси, циклоалкил или алкилсульфонил;

R⁹ представляет собой H, алкил, галоген или циано;

или R¹ и R⁹ образуют 5-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом O;

R² представляет собой H, галоген, алкил, циано, галогеналкокси, галогеналкил, алкокси, алкоксиалкил или гидроксилалкил, и R³ представляет собой H, галоген или алкил, где по меньшей мере один из R² и R³ не представляет собой H;

R⁸ представляет собой H или галоген;

R¹⁰ выбран из H, алкила, ацетилалкиламином, диалкиламином, гидроксилалкила, гидроксилалкилалкила, циано, алкокси и NR'R'', где R', и R'', и атом N, к которому они присоединены, образуют или 4-5-членный N-содержащий гетероцикл, необязательно замещенный -ОН, или 5-членное лактамное кольцо;

n может быть равным 0 или 1;

R^X представляет собой H, алкоксиалкил или гидроксиалкил;

W выбран из

4-10-членного гетероцикла, содержащего до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где максимальное число гетероатомов O равно 1, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо, -ОН, галогена, алкила, алкоксиалкила, алкиламино, диалкиламиноалкила, гидроксиалкила, галогеналкила, 4-членного циклоалкила, 4-членного гетероцикла, содержащего один гетероатом O, 4-членного циклоалкила, замещенного -ОН, и 4-членного циклоалкил- CH_2 -, замещенного -ОН,

4-6-членного гетероцикл- CH_2 -, содержащего до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где максимальное число гетероатомов O равно 1, необязательно замещенного алкилом,

3-6-членного циклоалкила, необязательно замещенного -ОН, алкиламино или диалкиламино,

4-членного циклоалкил- CH_2 -, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из -ОН и алкила, и

5-членного гетероарил- CH_2 -, содержащего 2 гетероатома N;

и фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iv, как описано в данном документе, где

A^1 представляет собой -N- или - CR^{10} -;

A^2 представляет собой -O-;

R^1 представляет собой галоген, алкил, галогеналкил или циано;

R^9 представляет собой H;

или R^1 и R^9 образуют 5-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом O;

R^2 представляет собой алкил или алкоксиалкил, и R^3 представляет собой H;

R^8 представляет собой H;

R^{10} выбран из H, циано и алкокси;

n может быть равным 0 или 1;

R^X представляет собой H;

W выбран из

5 6-9-членного гетероцикла, содержащего до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где максимальное число гетероатомов O равно 1, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо, -ОН, галогена, алкила и гидроксильного,

10 6-членного гетероцикл- CH_2 -, содержащего один гетероатом N, замещенный алкилом, и

5-членного циклоалкила, замещенного диалкиламином;
и фармацевтически приемлемые соли.

15 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, где

A^1 представляет собой $-N-$ или $-CR^{10}-$;

A^2 представляет собой $-O-$;

R^1 представляет собой галоген или циано;

R^9 представляет собой H;

20 R^2 представляет собой алкил или алкоксиалкил, и R^3 представляет собой H;

R^8 представляет собой H;

R^{10} представляет собой H;

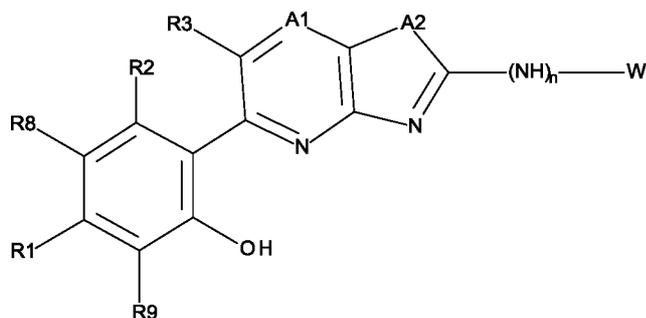
n может быть равным 0 или 1;

25 R^X представляет собой H;

W представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N, необязательно замещенный алкилом, или оксо, или как алкилом, так и -ОН;

и фармацевтически приемлемые соли.

30 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, где соединение формулы Iб представляет собой соединение формулы Iв



1б.

Соединения формулы 1б могут содержать несколько асимметрических центров и могут находиться в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически чистых диастереоизомеров, смесей диастереоизомеров, диастереоизомерных рацематов или смесей диастереоизомерных рацематов.

Также в варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой 1б, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, в частности, соединения в соответствии с формулой 1б, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, более конкретно соединения в соответствии с формулой 1б, описанные в данном документе.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой 1б, как описано в данном документе, где

- 15 A^1 представляет собой $-N-$ или $-CR^{10}-$;
- A^2 представляет собой $-O-$, $-NH-$, $-NCH_3-$ или $-S-$;
- R^1 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, циано, алкокси или циклоалкил;
- R^9 представляет собой H или галоген;
- 20 или R^1 и R^9 образуют 4-6-членное циклоалкильное или гетероциклоалкильное кольцо, содержащее один гетероатом O;
- R^2 представляет собой H, галоген, алкил, циано, галогеналкокси, галогеналкил, алкокси или алкоксиалкил, и R^3 представляет собой H, галоген или алкил, где по меньшей мере один из R^2 и R^3 не является H;
- 25 R^8 представляет собой H или галоген;
- R^{10} выбран из
 - i. H,
 - ii. алкила,

iii. гидроксилкила,

iv. циано,

v. галогена,

vi. галогеналкила,

5

vii. алкокси,

viii. галогеналкокси,

viii. 5-6-членного гетероцикла, содержащего 1 или 2 атома N, необязательно замещенные или галогеном, или метилом, или

10

ix. NR'R'', где R' и R'' независимо выбраны из H или алкила, или R', и R'', и атом N, к которому они присоединены, образуют или 4-6-членное N-содержащее гетероциклическое кольцо, или 5-членное лактамное кольцо;

n может быть равным 0 или 1;

15

W представляет собой гетероциклоалкил, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из: оксо, -ОН, алкила, алкиламино, алкиламиноалкила, amino, aminoалкила, циано, циклоалкила или циклоалкила, замещенного amino, галогена, диалкиламино, диалкиламиноалкила, сложного эфира, галогеналкила, гидроксилкила, сульфонила или пирролидинилалкила, или

20

W представляет собой 3-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из -ОН, алкила, алкиламино, amino, диалкиламино, галогена, галогеналкила и трет-бутил-N-метилкарбамата;

и фармацевтически приемлемые соли.

25

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где

A¹ представляет собой -N- или -CR¹⁰-;

A² представляет собой -O- или -NH;

30

R¹ представляет собой галоген, галогеналкил, циано, алкокси или циклоалкил;

R⁹ представляет собой H или галоген;

или R¹ и R⁹ образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O;

R^2 представляет собой H, алкил, циано, галогеналкил, алкокси или алкоксиалкил, и R^3 представляет собой H или алкил, где по меньшей мере один из R^2 и R^3 не является H;

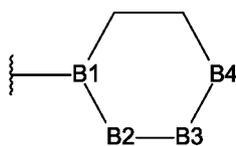
R^8 представляет собой H;

5

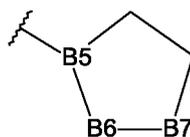
R^{10} выбран из H или метила;

n может быть равным 0 или 1;

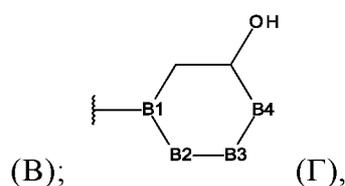
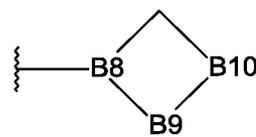
W выбран из кольцевых систем:



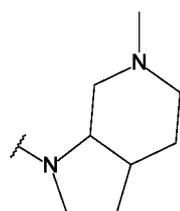
(A),



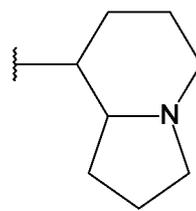
(Б),



10



(Д) или



(E),

где

V^1 представляет собой $-N-$ или $-CH-$;

V^2 представляет собой $-CHR^4-$ или $-NCH_3$;

V^3 представляет собой $-CHR^5-$, $-O-$ или $-NR^6-$;

15

V^4 представляет собой $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(=O)-$;

V^5 представляет собой $-CH-$;

V^6 представляет собой $-NH-$;

V^7 представляет собой $-CH_2-$;

V^8 представляет собой $-N-$;

20

V^9 представляет собой $-CH_2-$;

V^{10} представляет собой $-CHR^7-$;

R^4 представляет собой H или диалкиламиноалкил;

R^5 представляет собой H, $-OH$, алкиламино или гидроксилалкил;

25

R^6 представляет собой H или алкил;

R^7 представляет собой $-OH$;

где W может иметь только максимум 2 гетероатома и 2 не являющихся водородом заместителя;

где, если W представляет собой кольцевую систему (B), кольцевую систему (Д), или B¹ представляет собой -N-, тогда n равняется 0;

и фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, где

A¹ представляет собой -N- или -CR¹⁰-;

A² представляет собой -O- или -NH;

R¹ представляет собой галоген, галогеналкил, циано или алкокси;

R⁹ представляет собой H или галоген;

или R¹ и R⁹ образуют 5-членное гетероциклическое кольцо, содержащее один гетероатом O;

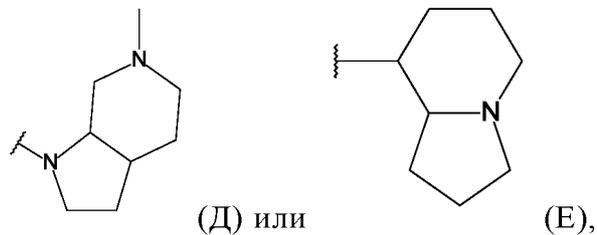
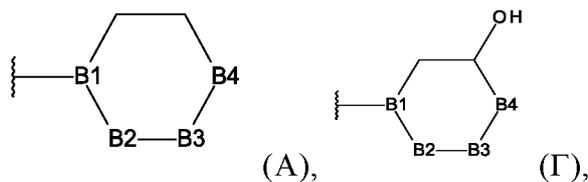
R² представляет собой H, алкил, циано, галогеналкил или алкоксиалкил, и R³ представляет собой H или алкил, где по меньшей мере один из R² и R³ не является H;

R⁸ представляет собой H;

R¹⁰ выбран из H или метила;

n может быть равным 0 или 1;

W выбран из кольцевых систем:



где

B¹ представляет собой -CH-;

B² представляет собой -CHR⁴-;

B³ представляет собой -NR⁶-;

B^4 представляет собой $-CH_2-$ или $-C(=O)-$;

R^4 представляет собой H;

R^6 представляет собой H или алкил;

где W может иметь только максимум 2 гетероатома и 2 не являющихся водородом заместителя;

где, если W представляет собой кольцевую систему (Д), тогда n равняется 0;

и фармацевтически приемлемые соли.

10 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, где

A^1 представляет собой $-N-$ или $-CR^{10}-$;

A^2 представляет собой $-O-$;

15 R^1 представляет собой галоген, галогеналкил, циано или алкокси;

R^9 представляет собой H или галоген;

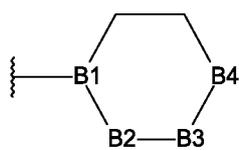
R^2 представляет собой алкил, циано или алкоксиалкил, и R^3 представляет собой H;

R^8 представляет собой H;

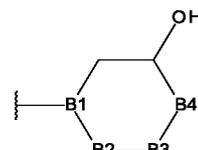
20 R^{10} представляет собой H;

n может быть равным 0 или 1;

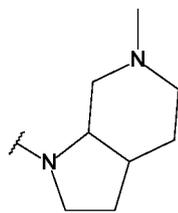
W выбран из кольцевых систем:



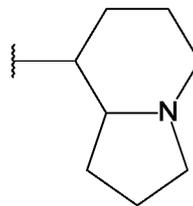
(A),



(Г),



(Д) или



(Е),

25 где

B^1 представляет собой $-CH-$;

B^2 представляет собой $-CHR^4-$;

B^3 представляет собой $-NR^6-$;

B^4 представляет собой $-CH_2-$ или $-C(=O)-$;

R^4 представляет собой H;

R^6 представляет собой H или алкил;

где W может иметь только максимум 2 гетероатома и 2 не являющихся водородом заместителя;

где, если W представляет собой кольцевую систему (Д), тогда n равняется 0;

и фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, где

A^1 представляет собой $-N-$ или $-CR^{10}-$;

A^2 представляет собой $-O-$;

R^1 представляет собой галоген, галогеналкил или циано;

R^9 представляет собой H;

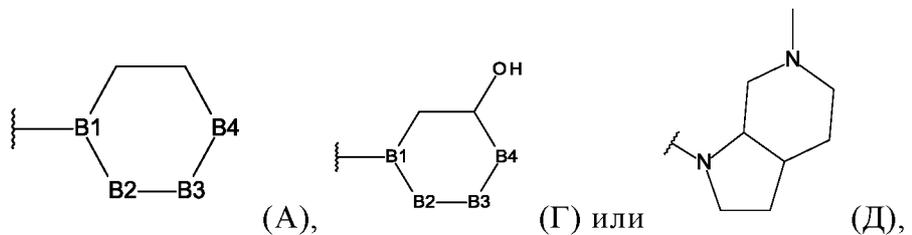
R^2 представляет собой алкил, и R^3 представляет собой H;

R^8 представляет собой H;

R^{10} представляет собой H;

n может быть равным 0 или 1;

W выбран из кольцевых систем:



где

B^1 представляет собой $-CH-$;

B^2 представляет собой $-CHR^4-$;

B^3 представляет собой $-NR^6-$;

B^4 представляет собой $-CH_2-$;

R^4 представляет собой H;

R^6 представляет собой алкил;

где W может иметь только максимум 2 гетероатома и 2 не являющихся водородом заместителя;

где, если W представляет собой кольцевую систему (Д), тогда n равняется 0;

и фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, где

A¹ представляет собой -CR¹⁰-;

A² представляет собой -O-;

R¹ представляет собой галоген или циано;

R⁹ представляет собой H;

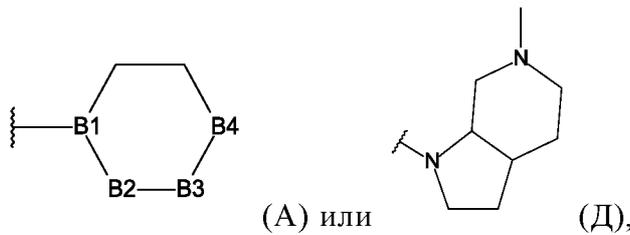
R² представляет собой алкил, и R³ представляет собой H;

R⁸ представляет собой H;

R¹⁰ представляет собой H;

n может быть равным 0 или 1;

W выбран из кольцевых систем:



где

B¹ представляет собой -CH-;

B² представляет собой -CHR⁴-;

B³ представляет собой -NR⁶-;

20 B⁴ представляет собой -CH₂-;

R⁴ представляет собой H;

R⁶ представляет собой алкил;

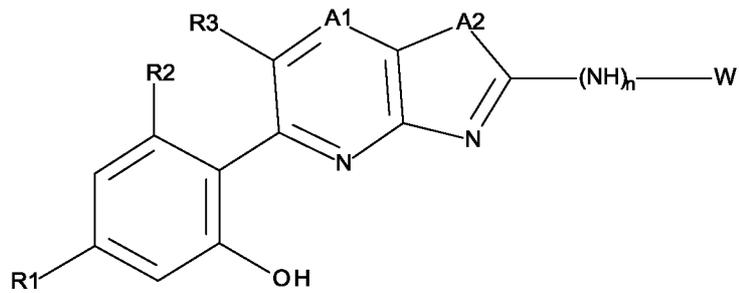
где W может иметь только максимум 2 гетероатома и 1 не являющийся водородом заместитель;

25 где, если W представляет собой кольцевую систему (Д), тогда n равняется 0;

и фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, где соединение формулы I представляет собой соединение формулы Iб

30



I

Соединения формулы I могут содержать несколько центров асимметрии и могут присутствовать в виде оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически чистые диастереоизомеры, смеси диастереоизомеров, рацематы диастереоизомеров или смеси рацематов диастереоизомеров.

Также в варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли или сложные эфиры, в частности, соединения формулы I, описанные в данном документе, и их фармацевтически приемлемые соли, более конкретно соединения формулы I, описанные в данном документе.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где

15 A^1 представляет собой $-N-$ или $-CH-$;

A^2 представляет собой $-O-$, $-NH-$, $-NCH_3-$ или $-S-$;

R^1 представляет собой галоген, алкил, галогеналкил или галогеналкокси;

20 R^2 представляет собой H, галоген или алкил, и R^3 представляет собой H, галоген или алкил, где по меньшей мере один из R^2 и R^3 не является H;

n может быть равным 0 или 1;

25 W представляет собой гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное 1-2 заместителями, независимо выбранными из: оксо, $-OH$, алкила, алкиламино, алкиламиноалкила, amino, aminoалкила, циклоалкила, циклоалкила, замещенного галогеном, диалкиламино, диалкиламиноалкила, галогеналкила, гидроксиалкила и пирролидинилалкила, или

30 W представляет собой 4-6-членный циклоалкил, необязательно замещенный 1-2 заместителями, независимо выбранными из $-OH$, алкила, алкиламино, amino, диалкиламино, галогена, галогеналкила и трет-бутил-N-метилкарбамата;

и фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где

A^1 представляет собой $-N-$ или $-CH-$;

5

A^2 представляет собой $-O-$, $-NH-$, $-NCH_3-$ или $-S-$;

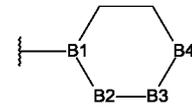
R^1 представляет собой галоген, алкил, галогеналкил или галогеналкокси;

R^2 представляет собой H, галоген или алкил, и R^3 представляет собой H, галоген или алкил, где по меньшей мере один из R^2 и R^3 не является H;

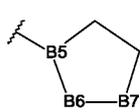
10

n может быть равным 0 или 1;

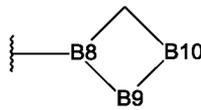
W представляет собой кольцевую систему



(A),



(B) или



(B);

V^1 представляет собой $-N-$ или $-CH-$;

15

V^2 представляет собой $-CHR^4-$ или $-NCH_3$;

V^3 представляет собой $-CHR^5-$, $-O-$ или $-NR^6-$;

V^4 представляет собой $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(=O)-$;

V^5 представляет собой $-CH-$;

V^6 представляет собой $-NH-$;

20

V^7 представляет собой $-CH_2-$;

V^8 представляет собой $-N-$;

V^9 представляет собой $-CH_2-$;

V^{10} представляет собой $-CHR^7-$;

R^4 представляет собой H, диалкиламиноалкил или гидроксилалкил;

25

R^5 представляет собой H, $-OH$, алкиламино, диалкиламиноалкил или гидроксилалкил;

R^6 представляет собой H или алкил;

R^7 представляет собой $-OH$;

30

где W может иметь только максимум 2 гетероатома и 2 не являющихся водородом заместителя;

где, если W представляет собой кольцевую систему B , или B^1 представляет собой $-N-$, тогда n равняется 0; и фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где

A^1 представляет собой $-CH-$;

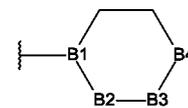
A^2 представляет собой $-O-$ или $-NH-$;

R^1 представляет собой галогеналкил или галоген;

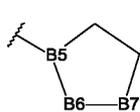
R^2 представляет собой алкил, и R^3 представляет собой H ;

n может быть равным 0 или 1;

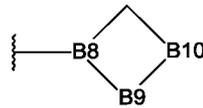
W представляет собой кольцевую систему



(A),



(B)или



(B);

B^1 представляет собой $-N-$ или $-CH-$;

B^2 представляет собой $-CHR^4-$ или $-NCH_3$;

B^3 представляет собой $-CHR^5-$, $-O-$ или $-NR^6-$;

B^4 представляет собой $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(=O)-$;

B^5 представляет собой $-CH-$;

B^6 представляет собой $-NH-$;

B^7 представляет собой $-CH_2-$;

B^8 представляет собой $-N-$;

B^9 представляет собой $-CH_2-$;

B^{10} представляет собой $-CHR^7-$;

R^4 представляет собой H или диалкиламиноалкил;

R^5 представляет собой H , $-OH$, алкиламино или гидроксиалкил;

R^6 представляет собой H или алкил;

R^7 представляет собой $-OH$;

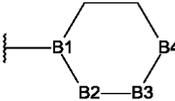
где W может иметь только максимум 2 гетероатома и 2 не являющихся водородом заместителя;

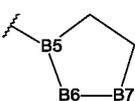
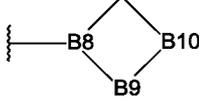
где, если W представляет собой кольцевую систему B , или B^1 представляет собой $-N-$, тогда n равняется 0;

и фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где

- 5 A^1 представляет собой $-CH-$;
 A^2 представляет собой $-O-$ или $-NH-$;
 R^1 представляет собой галогеналкил или галоген;
 R^2 представляет собой алкил, и R^3 представляет собой H;
n может быть равным 0 или 1;

W представляет собой кольцевую систему  (A),

10  (B) или  (B);

- 15 B^1 представляет собой $-N-$ или $-CH-$;
 B^2 представляет собой $-CHR^4-$;
 B^3 представляет собой $-CHR^5-$ или $-NR^6-$;
 B^4 представляет собой $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(=O)-$;
 B^5 представляет собой $-CH-$;
 B^6 представляет собой $-NH-$;
 B^7 представляет собой $-CH_2-$;
 B^8 представляет собой $-N-$;
 B^9 представляет собой $-CH_2-$;
20 B^{10} представляет собой $-CHR^7-$;
 R^4 представляет собой H или диалкиламиноалкил;
 R^5 представляет собой H, $-OH$, алкиламино или гидроксилалкил;
 R^6 представляет собой H или алкил;
 R^7 представляет собой $-OH$;

25 где W может иметь только максимум 2 гетероатома и 1 не являющийся водородом заместитель;

где, если W представляет собой кольцевую систему B, или B^1 представляет собой $-N-$, тогда n равняется 0;

и фармацевтически приемлемые соли.

30 В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где

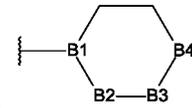
A^1 представляет собой $-CH-$;

A^2 представляет собой $-O-$ или $-NH-$;

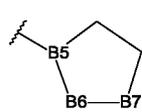
R^1 представляет собой галогеналкил;

R^2 представляет собой алкил, и R^3 представляет собой H;

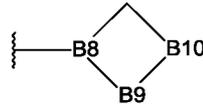
5 n может быть равным 0 или 1;



W представляет собой кольцевую систему (A),



(B) или



(B);

B^1 представляет собой $-N-$ или $-CH-$;

B^2 представляет собой $-CHR^4-$;

10 B^3 представляет собой $-CHR^5-$ или $-NR^6-$

B^4 представляет собой $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(=O)-$;

B^5 представляет собой $-CH-$;

B^6 представляет собой $-NH-$;

B^7 представляет собой $-CH_2-$;

15 B^8 представляет собой $-N-$;

B^9 представляет собой $-CH_2-$;

B^{10} представляет собой $-CHR^7-$;

R^4 представляет собой H или диалкиламиноалкил;

R^5 представляет собой H, $-OH$, алкиламино или гидроксиалкил;

20 R^6 представляет собой H или алкил;

R^7 представляет собой $-OH$;

где W может иметь только максимум 2 гетероатома и 1 не являющийся водородом заместитель;

25 где, если W представляет собой кольцевую систему В, или B^1 представляет собой $-N-$, тогда n равняется 0;

и фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где

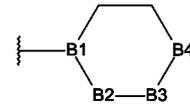
A^1 представляет собой $-CH-$;

30 A^2 представляет собой $-O-$ или $-NH-$;

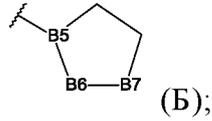
R^1 представляет собой галогеналкил;

R^2 представляет собой алкил, и R^3 представляет собой H;
 n может быть равным 0 или 1;

W представляет собой кольцевую систему



(A) или

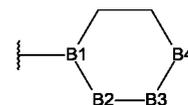


(Б);

- 5 V^1 представляет собой $-N-$ или $-CH-$;
 V^2 представляет собой $-CHR^4-$;
 V^3 представляет собой $-CHR^5-$ или $-NR^6-$
 V^4 представляет собой $-O-$, $-CH_2-$, $-NH-$, $-C(=O)-$;
 V^5 представляет собой $-CH-$;
10 V^6 представляет собой $-NH-$;
 V^7 представляет собой $-CH_2-$;
 R^4 представляет собой H или диалкиламиноалкил;
 R^5 представляет собой H, $-OH$, алкиламино или гидроксиалкил;
 R^6 представляет собой H или алкил;
15 где W может иметь только максимум 2 гетероатома и 1 не являющийся водородом заместитель;
где, если V^1 представляет собой $-N-$, тогда n равняется 0;
и фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены
20 соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где

- A^1 представляет собой $-CH-$;
 A^2 представляет собой $-O-$ или $-NH-$;
 R^1 представляет собой галогеналкил;
 R^2 представляет собой алкил, и R^3 представляет собой H;
25 n может быть равным 0 или 1;



W представляет собой кольцевую систему

(A);

- 30 V^1 представляет собой $-N-$ или $-CH-$;
 V^2 представляет собой $-CHR^4-$;
 V^3 представляет собой $-CHR^5-$ или $-NR^6-$
 V^4 представляет собой $-O-$ или $-CH_2-$;

R^4 представляет собой H или диалкиламиноалкил;

R^5 представляет собой H;

R^6 представляет собой алкил;

где W может иметь только максимум 2 гетероатома и 1 не являющийся водородом заместитель;

где, если B^1 представляет собой $-N-$, тогда n равняется 0;

и фармацевтически приемлемые соли.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, где

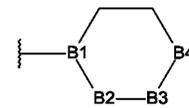
A^1 представляет собой $-CH-$;

A^2 представляет собой $-O-$;

R^1 представляет собой галогеналкил;

R^2 представляет собой алкил, и R^3 представляет собой H;

n равняется 1;



W представляет собой кольцевую систему (A);

B^1 представляет собой $-CH-$;

B^2 представляет собой $-CHR^4-$;

B^3 представляет собой $-NR^6-$;

B^4 представляет собой $-CH_2-$;

R^4 представляет собой H;

R^6 представляет собой алкил;

и фармацевтически приемлемые соли.

Конкретные примеры соединений формулы Iв, как описано в данном документе, выбраны из:

2-[2-[(3aS,7aR)-6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола или 2-[2-[(3aR,7aS)-6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

2-[2-[(3aR,7aS)-6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола или 2-[2-[(3aS,7aR)-6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

(рац)-3-метил-2-[2-(тетрагидрофуран-3-иламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-3-метил-2-[2-[[рац-(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

5 2-[2-[[8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола или 2-[2-[[8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола;

10 2-[2-[[8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола или 2-[2-[[8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола;

5-хлор-3-метил-2-[2-(6-метил-3,4a,5,7,8,8a-гексагидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-4-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

15 2-[2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-илметиламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола дигидрохлорида;

5-хлор-3-метил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

20 2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-фтор-3-метилфенола;

5-хлор-3-метил-2-[2-[[3R)-1-пропил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

5-хлор-2-[2-[[3R)-1-циклобутил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

25 5-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-6-метил-2,3-дигидробензофуран-4-ола;

(3S,5R)-5-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-метилпиперидин-3-ола;

30 5-фтор-3-метил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

(3S,5R)-1-этил-5-[[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-3-ола;

2-[2-[[3R)-1-(2-гидроксиэтил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

- 2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-фтор-5-(трифторметил)фенола;
- 5-хлор-2-[2-[[3R,5S)-1-этил-5-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 5 2-[2-[[1R,2R)-2-(диметиламино)циклопропил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 3-гидрокси-4-[2-[[3R,5S)-5-гидрокси-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-метилбензонитрила;
- цис-2-[2-[(3-гидрокси-3-метилциклобутил)метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 10 транс-2-[2-[(3-гидрокси-3-метилциклобутил)метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 5-хлор-2-[2-[(1-этилазетидин-3-ил)метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 15 1-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)-2-[[рац-(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил]пирролидин-2-она;
- 2-[2-[[3R)-1-(3-гидроксициклобутил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[2-(1,3,3а,4,6,6а-гексагидрофуоро[3,4-с]пиррол-5-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 20 5-хлор-3-метил-2-[2-[[3R)-1-(оксетан-3-ил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;
- 3-метил-2-[2-[рел-(4аR,7аR)-3,4а,5,6,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола 2,2,2-
- 25 трифторуксусной кислоты;
- 2-[2-[(4аS,7аS)-3,4а,5,6,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[2-[(4аR,7аR)-3,4а,5,6,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 30 N-(1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-6-ил)-5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-амина;
- 3-метил-2-[2-[[2S)-1-метилазетидин-2-ил]метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола или 3-метил-2-[2-[[2R)-1-метилазетидин-2-ил]метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-
- 35 (трифторметил)фенола;

- 3-метил-2-[2-[[2R)-1-метилазетидин-2-ил]метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола или 3-метил-2-[2-[[2S)-1-метилазетидин-2-ил]метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 5 3-метил-2-[2-[(1-метилазетидин-2-ил)метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 5-хлор-2-[2-(1H-имидазол-5-илметиламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- (3R,5R)-5-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-этилпиперидин-3-ола муравьиной кислоты;
- 10 3,6-диметил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;
- (3R,5R)-5-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-этилпиперидин-3-ола муравьиной кислоты;
- 15 4-[2-[[3R,5R)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 4-[2-[(3aS,7aR)-6-этил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила или 4-[2-[[3aR,7aS)-6-этил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 20 4-[2-[(3aR,7aS)-6-этил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила или 4-[2-[[3aS,7aR)-6-этил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 25 5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она;
- (5S)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она или (5R)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она;
- 30 (5R)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она или (5S)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она;
- 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-(3,3-дифторпропил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

- 5-хлор-3-метил-2-[2-[[3R)-1-[(3-гидроксициклобутил)метил]-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;
- 5-хлор-2-[2-(1H-имидазол-2-илметиламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 5 2-[2-[3-(гидроксиметил)-1-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[2-(1-этил-1,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 10 3-гидрокси-5-метил-4-[2-[рац транс-6-этил-2,3,4а,5,7,7а-гексагидропирроло[3,4-b][1,4]-оксазин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрила;
- 3-гидрокси-5-метил-4-[2-(7-метил-2,3,4,4а,5,6,8,8а-октагидро-1,7-нафтиридин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрила;
- 15 2-гидрокси-4-метил-3-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 5-хлор-3-метил-2-[2-[(1-метил-3-пиперидил)метил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;
- 20 метил-4-[(3R)-3-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидил]бутаноата;
- 3-гидрокси-4-[2-[[3R)-1-(2-гидроксиэтил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-метилбензонитрила;
- метил-3-[(3R)-3-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидил]пропаноата;
- 25 5-хлор-2-[2-[[6-(гидроксиметил)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 5-хлор-2-[2-[(4-изопропилморфолин-2-ил)метил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола муравьиной кислоты;
- 30 3-метил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-метилсульфонилфенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 5-хлор-2-[2-[2-метоксиэтил-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола муравьиной кислоты;
- 2-[2-[[3R)-1-этилазепан-3-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 35

- 5-хлор-2-[2-[(3-гидроксициклобутил)метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 5-хлор-2-[2-[[3R]-1-(2-гидроксиэтил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 5 5-хлор-3-(гидроксиметил)-2-[2-[[3R]-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;
- 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-(3-гидроксипропил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 5-хлор-3-метил-2-[2-[[рац-(3R)-1-(2-гидроксипропил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;
- 10 5-хлор-2-[2-[2-гидроксиэтил-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 5-хлор-2-[2-[[3S,4R)-1-этил-4-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 15 5-хлор-2-[2-[[3R,4S)-1-этил-4-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- (3S,5R)-5-[[5-[4-хлор-2-гидрокси-6-(метоксиметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-метилпиперидин-3-ола;
- 1-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил]азетидин-3-ола;
- 20 1-[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил]этанона 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-7-(метиламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 25 2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-7-метоксиоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 30 2-[7-(1-гидроксиэтил)-2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 3-хлор-4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-гидроксибензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

- 4-[2-[[1R,2R)-2-(диметиламино)циклопентил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 5 4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-(метоксиметил)бензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-7-метоксиоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 10 5-хлор-2-[2-[[1R,2R)-2-(диметиламино)циклопентил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-метилфенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-(трифторметокси)фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 15 3-гидрокси-5-метил-4-[2-[[2S)-2-гидрокси-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 2-[7-(диметиламино)-2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 20 2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-7-карбонитрила;
- 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-[[рац транс-2-гидроксициклобутил]метил]-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола или 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-[[рац цис-2-гидроксициклобутил]метил]-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 25 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-[[рац транс-2-гидроксициклобутил]метил]-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола или 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-[[рац цис-2-гидроксициклобутил]метил]-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 30 2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидроксибензонитрила;
- 3-метил-2-[2-[(2-метил-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-ил)амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 5-(дифторметил)-3-метил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;
- 35

5-(дифторметил)-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

5-(дифторметил)-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

5 2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3,5-диметилфенола;

3-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-этилпиперидин-4-ола;

10 2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

5-фтор-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

5-хлор-2-[6-хлор-2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

15 3,5-диметил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

3-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-фторфенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

20 5-(дифторметокси)-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

2-[2-[(1-этилпирролидин-3-ил)амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

3,5-дихлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

25 2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-6-фтор-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

(3S,5R)-5-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-этилпиперидин-3-ола;

30 3-метил-2-[2-[4-(метиламино)тетрагидропиран-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметокси)фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

2-[2-(1-этил-3-пиперидил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

4-[2-[[8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила или 4-[2-5 [[8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

4-[2-[[8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила или 4-[2-[[8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-10 гидрокси-5-метилбензонитрила;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Также конкретные примеры соединений формулы Iв, как описано в данном документе, выбраны из:

(рац)-2-[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-15 метил-5-(трифторметил)фенола;

(рац)-2-[2-[3-[(диметиламино)метил]морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

2-[2-[(3R или 3S)-3-[(диметиламино)метил]морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

2-[2-[(3S или 3R)-3-[(диметиламино)метил]морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

(рац)-1-[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-3-ола;

(3R или 3S)-1-[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-3-ола;

(3S или 3R)-1-[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-3-ола;

3-метил-2-(2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;

(рац)-[2-[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

3-метил-2-(2-пиперазин-1-илоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;

3-метил-2-[2-[[3-(метиламино)циклогексил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

3-метил-2-(2-пиперазин-1-ил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;

(рац)-5-(5-(2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)пиперидин-2-она;

5 (рац)-3-метил-2-[2-[3-(метиламино)-1-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

(рац)-3-метил-2-[2-(тетрагидропиран-3-иламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

10 1-[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]азетидин-3-ола;

2-[2-[(3-гидроксициклогексил)амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

2-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

15 3-метил-2-[2-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

(рац)-3-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;

20 (рац)-3-метил-2-(2-(пирролидин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;

(рац)-2-[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

2-[2-[(3R или 3S)-1-этил-3-пиперидил]амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

25 2-[2-[(3S или 3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Также конкретные примеры соединений формулы Iв, как описано в данном документе, выбраны из:

30 5-хлор-2-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

5-хлор-3-метил-2-[2-(6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

35 2-[2-[(3aS,7aR или 3aR,7aS)-6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола;

- 2-[2-[(3aR,7aS или 3aS,7aR)-6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола;
 5-хлор-2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-6-фтор-3-метилфенола;
- 5 5-хлор-2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-6-фтор-3-метилфенола;
 5-хлор-2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-4-фтор-3-метилфенола;
- 10 5-хлор-2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-4-фтор-3-метилфенола;
 5-хлор-2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидроксibenзонитрила;
- 15 5-хлор-2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-(метоксиметил)фенола;
 4-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 20 3-гидрокси-5-метил-4-[2-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрила;
- 4-[2-[(3aS,7aR или 3aR,7aS)-6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 25 4-[2-[(3aR,7aS или 3aS,7aR)-6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 4-[2-[[[(3R,5S)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 30 4-[2-[[[(3R,5S)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 4-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-иламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 3-(дифторметил)-2-[2-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метокси-5-(трифторметил)фенола;

2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метокси-5-(трифторметил)фенола;

5 2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метокси-5-(трифторметил)фенола;

2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метокси-5-(трифторметил)фенола;

10 2-[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

2-[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

3-метил-2-[7-метил-2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

15 3-метил-2-[7-метил-2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5-метокси-3-метил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

20 5-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-6-метилоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-2,3-дигидробензофуран-4-ола;

5-циклопропил-3-метил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

и их фармацевтически приемлемые соли.

25 Предпочтительные примеры соединений формулы Iв, как описано в данном документе, выбраны из:

2-[2-[[8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола или 2-[2-[[8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола;

30 5-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-6-метил-2,3-дигидробензофуран-4-ола;

(3S,5R)-5-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-метилпиперидин-3-ола;

35 3-гидрокси-4-[2-[[3R,5S)-5-гидрокси-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-метилбензонитрила;

3-метил-2-[2-[рел-(4aR,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

(3R,5R)-5-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-этилпиперидин-3-ола муравьиной кислоты;

4-[2-[[3R,5R)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

4-[2-[(3aS,7aR)-6-этил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила или 4-[2-[(3aR,7aS)-6-этил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

(5R)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она или (5S)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она;

5-хлор-3-метил-2-[2-[(1-метил-3-пиперидил)метил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

3-гидрокси-4-[2-[[3R)-1-(2-гидроксиэтил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-метилбензонитрила;

5-хлор-2-[2-[[3S,4R)-1-этил-4-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

(3S,5R)-5-[[5-[4-хлор-2-гидрокси-6-(метоксиметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-метилпиперидин-3-ола;

2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-7-метоксиоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

4-[2-[[1R,2R)-2-(диметиламино)циклопентил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-(метоксиметил)бензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-7-метоксиоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-7-карбонитрила;

5-(дифторметил)-3-метил-2-[2-[[3R]-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

5-(дифторметил)-2-[2-[[3R]-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

5 2-[2-[[3R]-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3,5-диметилфенола;

4-[2-[[8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила или 4-[2-[[8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-

10 гидрокси-5-метилбензонитрила;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Более предпочтительные примеры соединений формулы Iв, как описано в данном документе, выбраны из:

15 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

5-хлор-3-метил-2-[2-(6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

2-[2-[[3aR,7aS или 3aS,7aR)-6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола;

20 4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

3-гидрокси-5-метил-4-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрила;

25 4-[2-[[3aR,7aS или 3aS,7aR)-6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

4-[2-[[3R,5S)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

30 4-[2-[[3R,5S)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

2-[2-[[1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиазин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

2-[2-[[1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиазин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

35 и их фармацевтически приемлемые соли.

Наиболее предпочтительные примеры соединений формулы Iв, как описано в данном документе, выбраны из:

4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

5 соли муравьиной кислоты 4-[2-[[3R,5S)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила; (5R)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она или (5S)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она;

10 4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-(метоксиметил)бензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

15 4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-7-метоксиоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты; и их фармацевтически приемлемые соли.

Также наиболее предпочтительные примеры соединений формулы Iв, как описано в данном документе, выбраны из:

20 4-[2-[[3R,5R)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

(5R)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она или (5S)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она;

25 4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-(метоксиметил)бензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

и их фармацевтически приемлемые соли.

30 Предпочтительные примеры соединений формулы Iб, как описано в данном документе, выбраны из:

(рац)-5-(5-(2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)пиперидин-2-она;

5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

- 5-хлор-3-метил-2-[2-(6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-в]пиридин-5-ил]фенола;
- 2-[2-[(3аR,7аS или 3аS,7аR)-6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-в]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола;
- 5 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-в]пиридин-5-ил]-6-фтор-3-метилфенола;
- 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-в]пиридин-5-ил]-6-фтор-3-метилфенола;
- 10 4-фтор-3-метилфенола;
- 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-в]пиридин-5-ил]-4-фтор-3-метилфенола;
- 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-в]пиридин-5-ил]-3-гидроксибензонитрила;
- 15 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-в]пиридин-5-ил]-3-(метоксиметил)фенола;
- 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-в]пиридин-5-ил]-3-(метоксиметил)фенола;
- 4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-в]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 20 3-гидрокси-5-метил-4-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-в]пиридин-5-ил]бензонитрила;
- 4-[2-[(3аR,7аS или 3аS,7аR)-6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-в]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 25 4-[2-[[3R,5S)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-в]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 4-[2-[[3R,5S)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-в]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 30 4-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-8-иламино)оксазоло[4,5-в]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 2-[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-в]пиразин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-в]пиразин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 35

5-метокси-3-метил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Наиболее предпочтительные примеры соединений формулы Iб, как описано в данном документе, выбраны из:

5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

4-[2-[(3aR,7aS или 3aS,7aR)-6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

и их фармацевтически приемлемые соли.

Конкретные примеры соединений формулы I, как описано в данном документе, выбраны из:

(рац)-2-[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

(рац)-2-[2-[3-[(диметиламино)метил]морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

2-[2-[(3R или 3S)-3-[(диметиламино)метил]морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

2-[2-[(3S или 3R)-3-[(диметиламино)метил]морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

(рац)-1-[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-3-ола;

(3R или 3S)-1-[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-3-ола;

(3S или 3R)-1-[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-3-ола;

3-метил-2-(2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;

(рац)-[2-[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

3-метил-2-(2-пиперазин-1-илоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;

соли муравьиной кислоты 3-метил-2-(2-пиперазин-1-илоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;

3-метил-2-[2-[[3-(метиламино)циклогексил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5 3-метил-2-(2-пиперазин-1-ил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;

3-метил-2-(2-пиперазин-1-ил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

10 (рац)-5-(5-(2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)пиперидин-2-она;

(рац)-3-метил-2-[2-[3-(метиламино)-1-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

(рац)-3-метил-2-[2-(тетрагидропиран-3-иламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

15 1-[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]азетидин-3-ола;

2-[2-[(3-гидроксициклогексил)амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

20 2-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

3-метил-2-[2-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

(рац)-3-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;

25 (рац)-3-метил-2-(2-(пирролидин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;

(рац)-2-[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

30 2-[2-[(3R или 3S)-1-этил-3-пиперидил]амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

2-[2-[(3S или 3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

и их фармацевтически приемлемые соли.

35 Предпочтительные примеры соединений формулы I, как описано в данном документе, выбраны из:

- (рац)-2-[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[2-[(3S или 3R)-3-[(диметиламино)метил]морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 5 (3S или 3R)-1-[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-3-ола;
- 3-метил-2-(2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;
- (рац)-[2-[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 10 3-метил-2-(2-пиперазин-1-илоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;
- соли муравьиной кислоты 3-метил-2-(2-пиперазин-1-илоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;
- 15 3-метил-2-[2-[[3-(метиламино)циклогексил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- (рац)-5-(5-(2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)пиперидин-2-она;
- (рац)-3-метил-2-[2-[3-(метиламино)-1-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 20 2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 3-метил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 25 (рац)-3-метил-2-(2-(пирролидин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[2-[[3S или 3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- и их фармацевтически приемлемые соли.
- 30 Более предпочтительные примеры соединений формулы I, как описано в данном документе, выбраны из:
- 2-[2-[(3S или 3R)-3-[(диметиламино)метил]морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 3-метил-2-(2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-
- 35 (трифторметил)фенола;

2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

3-метил-2-[2-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5 и их фармацевтически приемлемые соли.

Наиболее предпочтительные примеры соединений формулы I, как описано в данном документе, выбраны из:

2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

10 3-метил-2-[2-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

и их фармацевтически приемлемые соли.

15 Способы производства соединений формулы Ib, как описано в данном документе, являются объектом настоящего изобретения.

Соединения формулы Ib и их фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению можно получать способами, известными в данной области, например, с помощью процессов, описанных ниже, которые содержит схема 1 ниже: приведение реакции соединения формулы II с соединением формулы Ib, где R¹, R², R³, R⁸, R⁹, R^X, A¹, W и n являются такими, как описано в настоящем документе, A² = O или NH, и R = H.

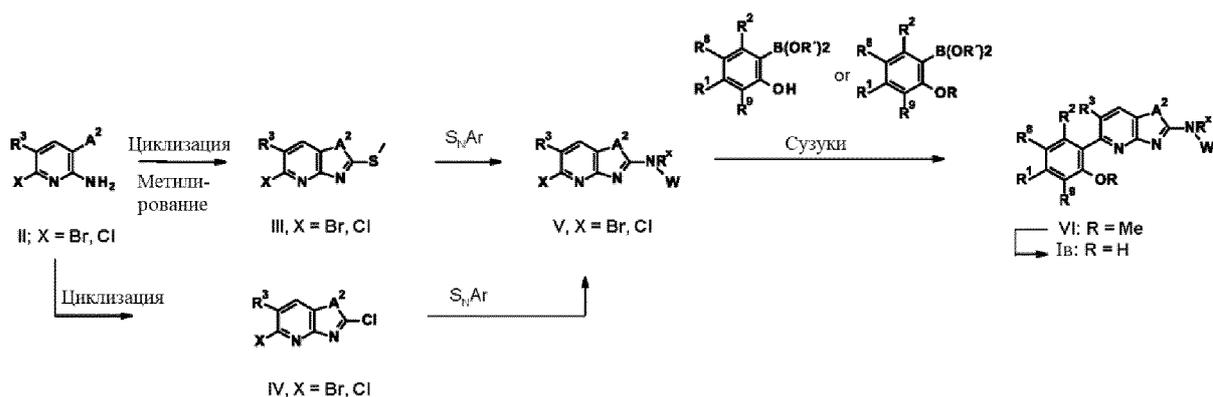
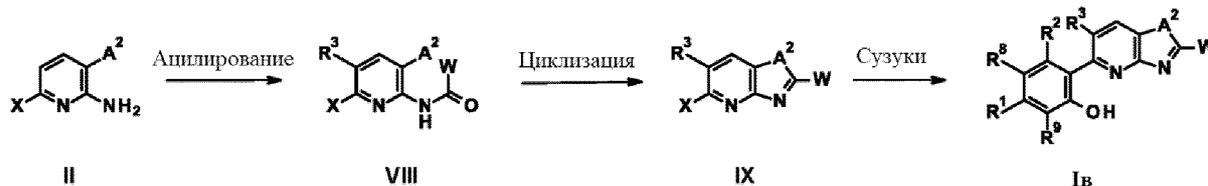


Схема 1: Общая процедура синтеза соединений Ib с A² = O или NH

25

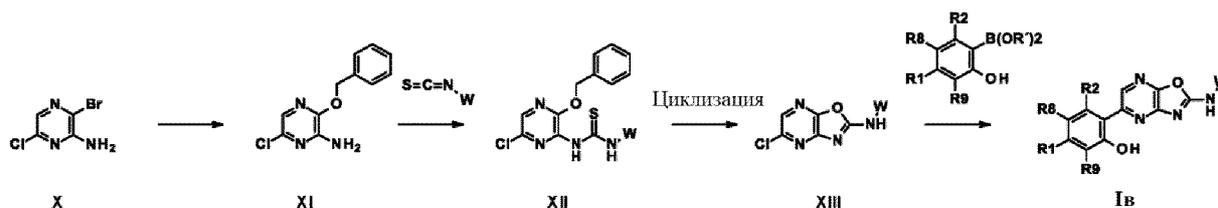
Альтернативная схема для получения соединений формулы Ib и их фармацевтически приемлемых солей показана на схеме 2 ниже, которая содержит приведение реакции соединения формулы II с соединением формулы Ib, где R¹, R²,

R^3 , R^8 , R^9 , R^X , A^1 , A^2 и W являются такими, как описано в настоящем документе, и n равняется 0.



5 **Схема 2:** Общая процедура синтеза соединений, изложенных в **Ib**; $n = 0$

Альтернативная схема для получения соединений формулы **Ib** и их фармацевтически приемлемых солей показана на схеме 3 ниже, которая содержит приведение реакции соединения формулы **X** с соединением формулы **Ib**, где R^1 , R^2 , R^3 , R^8 , R^9 , R^X , n и W являются такими, как описано в настоящем документе, A^1 представляет собой N , и A^2 представляет собой O .



15 **Схема 3:** Общая процедура синтеза соединений, изложенных в **Ib**, с $A^1 = N$; $A^2 = O$

Общие схемы синтеза

Соединения формулы **Ib** по настоящему изобретению можно получать согласно вариантам процессов, описанным ниже, и с помощью следующих схем **1**, **1a**, **1b**, **2**, **3**, **3a**, **3b** и **4**. Кроме того, специалисту в данной области понятно, что порядок описанных преобразований можно изменять в различных порядках. Эти преобразования могут включать, например, защиту/отщепление защитных групп, Pd-катализируемые сочетания, восстановительные аминирования и/или нуклеофильные замещения. Исходные вещества являются коммерчески доступными или могут быть получены в соответствии с находящимися в общем доступе известными способами.

Как показано на схеме **1a**, коммерчески доступными элементарными звеньями формулы **II**, где X представляет собой атом галогена, такой как бром, хлор или

йод, более предпочтительно хлор или бром, могут быть подвергнуты циклизации, используя в основном 1,1'-карбонилдиимидазол (КДИ) или подобные реагенты, такие как 1,1'-тиокарбонилдиимидазол или дисульфид углерода, с последующим добавлением метилйодида в присутствии обычного неорганического основания (такого как карбонат калия) или посредством реакции с хлорирующим средством, таким как POCl_3 , с получением соединений общей формулы **III** или **IV**, соответственно. Их можно затем подвергать нуклеофильному ароматическому замещению для получения соединений формулы **V**. Нуклеофильное ароматическое замещение проводят с подходящим амином, *например*, $\text{NR}^x\text{-W}$, но без ограничения, где W и R^x имеют такое значение, которое дано в формуле изобретения этого настоящего изобретения, причем n равняется или 1, или 0, в присутствии органических оснований, таких как *N,N*-диизопропилэтиламин (ДИЭА) или триметиламин, которые являются обычными и известными специалисту в данной области и/или коммерчески доступны. Обычно использовали нагревание и 1,4-диоксан в качестве растворителя, но растворители, такие как диметилсульфоксид (ДМСО), *N,N*-диметилформамид (ДМФ) или *N*-метил-2-пирролидин (NMP) в некоторых случаях, где может быть более высокая температура. Альтернативно, реакция также может выполняться при микроволновом облучении. Левая сторона добавляется к соединению общей формулы **V** с образованием соединения формулы **VI**, используя катализируемые палладием типы реакций, такие как перекрестное сочетание Сузуки в присутствии палладиевого катализатора и бороновой кислоты или боронового сложного эфира пинакола согласно стандартным условиям, хорошо известным специалисту в данной области, что дает конечные соединения общей формулы **Ib** (в зависимости от замещения бороновой кислоты или сложного эфира). В случае метилового эфира-защитной группы, на конечном шаге, ее обычно отщепляют трибромидом бора (BBr_3) в дихлорметане, получая соединения общей формулы **Ib**. Конкретные примеры описаны более подробно для каждого приведенного в качестве примера соединения ниже.

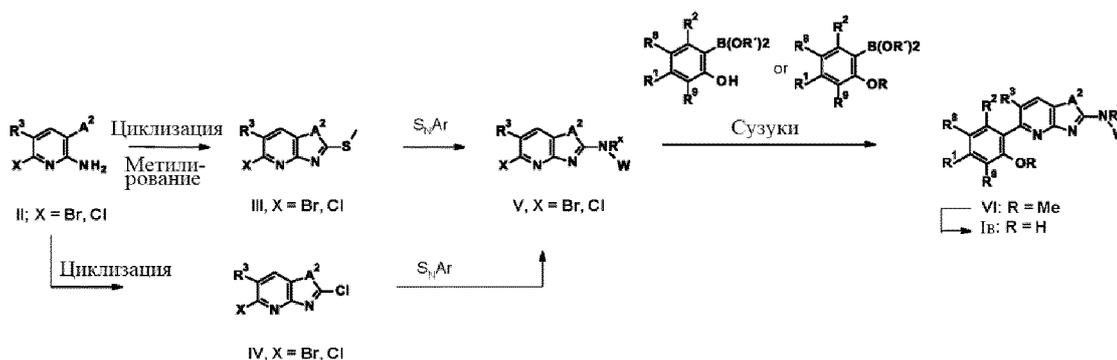


Схема 1: Общая процедура синтеза соединений **Ib** с $A^2 = O$ или NH

5 Синтез соединения формулы **Ib** по настоящему изобретению синтезируют в соответствии с общим синтезом, изображенным на **схеме 1**, где R^1 может представлять собой OH или $-C(CH_3)_2-$, и R представляет собой защитную группу, известную специалисту в данной области, такую как Me, SEM, бензил или любую другую подходящую защитную группу для фенолов (например, см. в Protective Groups in organic Synthesis, T.W. Greene and P.G.M).

10

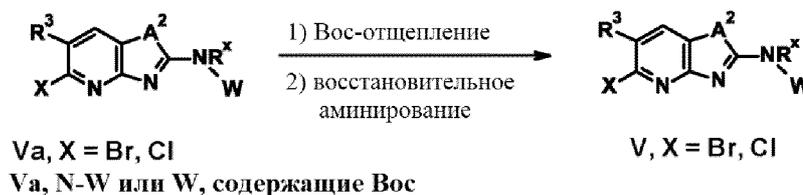


Схема 1a: Модификация «N-W» или «W», *например*, в случае Boc-защитной группы с $A^2 = O$ или NH

15 Кроме того, в случаях, где амин NR^x-W или W содержит, *например*, *tert*-бутилоксикарбонильную (BOC) защитную группу **Va**, дополнительный шаг снятия защиты проводят или на начальной стадии, как описано на **схеме 1a**, используя ТФК (трифторуксусную кислоту) или HCl в диоксане, или на более поздней стадии после введения левостороннего арила (**схема 1a** или **1b**, **VII**). Затем

20 соответствующие амины подвергали восстановительным аминированиям, которые широко известны специалисту в данной области, используя альдегид или кетон в присутствии восстанавливающего средства, такого как боргидриды, более конкретно, *например*, триацетоксиборгидрид натрия или цианоборгидрид натрия, в присутствии кислоты (например, уксусной кислоты) или буфера, такого как ацетат

25 натрия, с получением или производных общей формулы **V**, или конечных соединений **Ib**.



Схема 16. Дериватизация NR^x-W и W .

В случае $n = 0$, коммерчески доступные элементарные звенья формулы II, где X представляет собой атом галогена, такой как бром, хлор или йод, более предпочтительно хлор или бром, можно подвергать ацилированию сначала при стандартных условиях амидного сочетания, таких как ЭДКИ и НОВt, или ГАТУ, или ацилхлорид, с последующей циклизацией с помощью или кислотных условий, например, с полифосфорной кислотой, реагентом Итона или посредством реакции Мицунобу, используя ДИАД и трифенилфосфин в ТГФ или диэтиловом эфире, что дает промежуточное соединение общей формулы IX. Наконец, реакция Сузуки, как упомянуто выше, дает соединения общей формулы Ib.

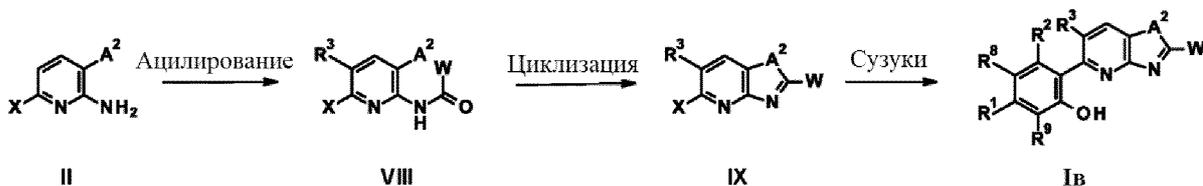


Схема 2: Общая процедура синтеза соединений, изложенных в Ib; $n = 0$

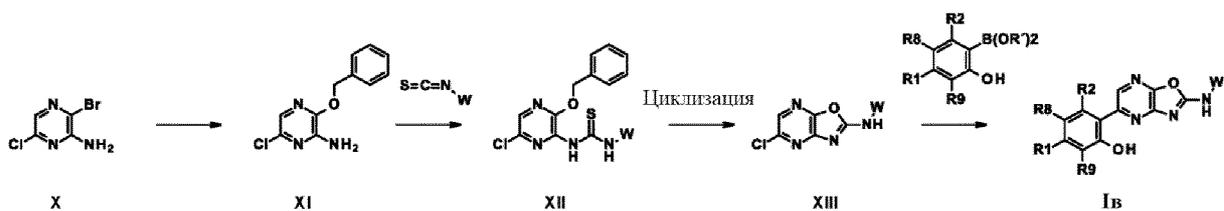
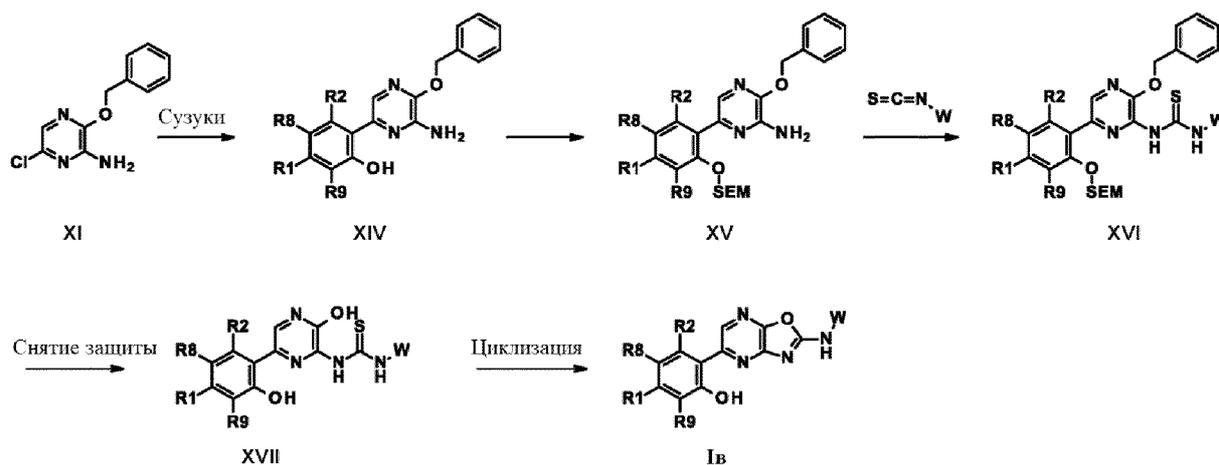


Схема 3: Общая процедура синтеза соединений, изложенных в Ib, с $A^1 = N$; $A^2 = O$

В случае $A^1 = N$, коммерчески доступное элементарное звено формулы X, где хлор и бром могут также быть заменены, можно подвергать реакции с бензиловым спиртом в присутствии сильного основания, такого как гидрид натрия, что дает соединение общей формулы XI. Подходящими растворителями являются, например, ТГФ. На следующем шаге реакция с соответствующим изотиоцианатом

и основанием, например, гидридом натрия, дает соединение общей формулы **XII**. Циклизацию до промежуточного соединения **XIII** можно проводить путем добавления таких реагентов, как, например, тетрабутилазаниа йодид и пероксид водорода. На конечном шаге перекрестное сочетание Сузуки в присутствии

5 палладиевого катализатора и бороновой кислоты или боронового сложного эфира пинакола согласно стандартным условиям, хорошо известным специалисту в данной области, приводит к конечным соединениям общей формулы **Iв**.



10 **Схема 3а.** Общая схемы синтеза для **Iв** с $A^1 = N$

Соединения общей формулы **Iв**, где $A^1 = N$, также можно получать, следуя последовательности, указанной выше. Начиная с подобного предшественника **XI**, перекрестное сочетание Сузуки в присутствии палладиевого катализатора и бороновой кислоты или боронового сложного эфира пинакола согласно

15 стандартным условиям дает промежуточное соединение **XIV**. После защиты фенола с помощью, например, SEM, используя стандартные процедуры, известные специалисту в данной области, соединение **XV** подвергали реакции с изотиоцианатом в присутствии основания, например, гидрида натрия, давая промежуточное соединение **XVI**. Последующее отщепление защитной группы (SEM) при стандартных кислотных условиях (например, ТФК) давало доступ к

20 **XVII**. На конечном шаге циклизацию проводили, как отмечено выше.

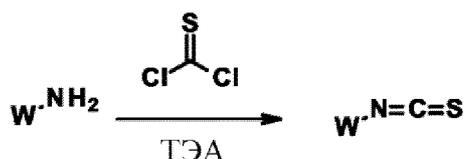
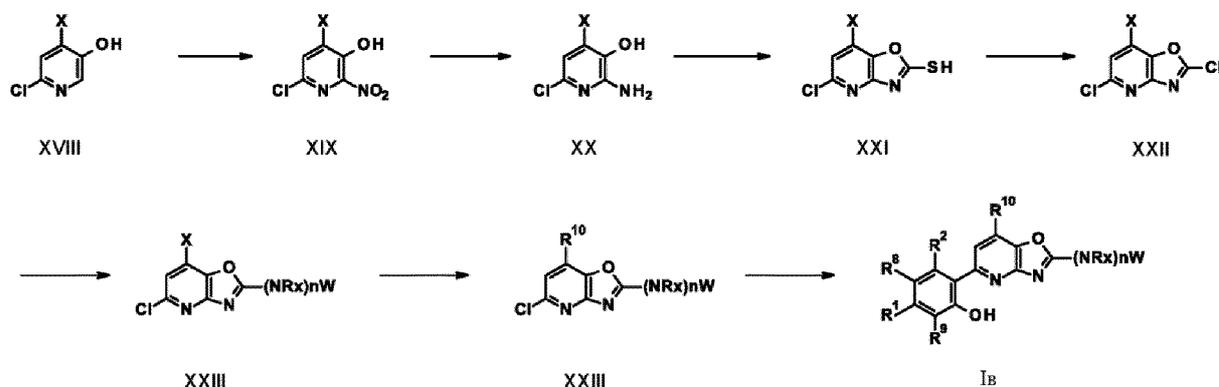


Схема 3б. Синтез изотиоцианатов

Изоцианаты, как описано, можно получать путем реакции первичного амина общей формулы, как показано на **схеме 3б**, с тиофосгеном при охлаждении на льду. Подходящими растворителями для реакции являются, например, ДХМ или ДХЭ.

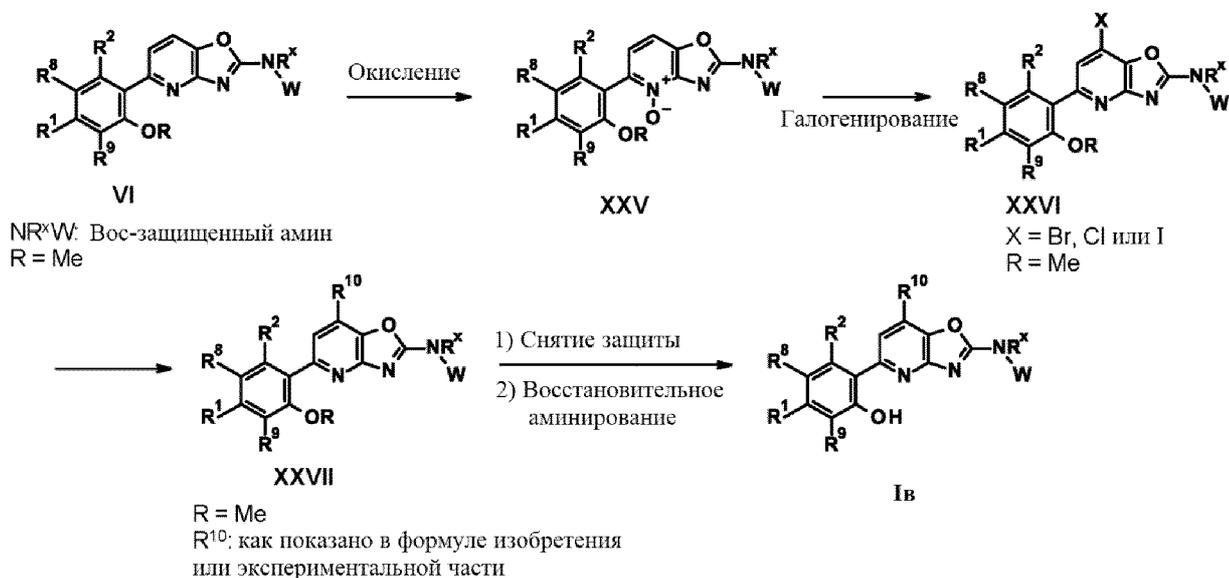


5

Схема 4: Общая процедура для соединений, указанных в **Iв**, с $A^1 = CR^{10}$, $R^{10} \neq H$.

Начиная с коммерческого элементарного звена **XVIII**, нитрование проводили в присутствии сильных кислот, таких как, например, дымящая азотная кислота, известных специалисту в данной области, причем X представляет собой йод или бром, предпочтительно йод. Восстановление, используя хлорид олова (II) или хлорид железа (III), например, в метаноле, давало анилин **XX**. Последующая циклизация достигалась путем добавления ТКДИ и нагревания. Основное промежуточное соединение **XXII** получали после реакции с хлорирующим средством, таким как оксалилхлорид или $POCl_3$, например, в ДМФ, при повышенных температурах. Соединение подвергали нуклеофильному ароматическому замещению, используя подходящий амин $NH-W$ или W , содержащий вторичный амин или NR^x-W , где W и R^x имеют значение, заданное для общей формулы **Iв**, в присутствии органических оснований, таких как *N,N*-диизопропилэтиламин (ДИЭА) или триметиламин, которые являются обычными и известными специалисту в данной области и/или коммерчески доступными. Обычно в качестве растворителя использовали 1,4-диоксан, но также подходят такие растворители, как диметилсульфоксид (ДМСО) или *N*-метил-2-пирролидин (NMP). Различные заместители, как указано в формуле изобретения для R^{10} и показано в качестве примера ниже, вводили с помощью различных методик, используя катализируемые палладием реакции сочетания, например, реакции Бухвальда, в присутствии амида, карбоната или амина с соответствующими лигандами, известными специалисту в данной области, или сочетания Стилле,

используя реагенты на основе оловоорганических реагентов, и других подходящих реакций перекрестного сочетания. На конечном шаге реакцию Сузуки проводили для установки левой стороны, как показано в общей формуле **Iв**.



5

Схема 4а: Альтернативный общий путь для соединений, указанных в **Iв**, с $\text{A}^1 = \text{CR}^{10}$, $\text{R}^{10} \neq \text{H}$.

Альтернативный подход к модификациям, как описано для R^{10} , указан на **схеме 4а**, начиная с промежуточного соединения **VI**. Окисление азота пиридина достигалось в присутствии метилтриоксорения (vii) в присутствии пероксида водорода. Последующее введение $\text{X} = \text{Cl}$ или Br получали путем добавления подходящих реагентов галогенирования, таких как, например, оксалилхлорид, *например*, в ДМФ. Введение R^{10} достигалось, как отмечено выше, используя Pd-катализируемые реакции перекрестного сочетания или нуклеофильное ароматическое замещение. Наконец, отщепление Вос-защищенной группы при кислотных условиях и восстановительное аминирование, как отмечено выше, давали конечные соединения **Iв**.

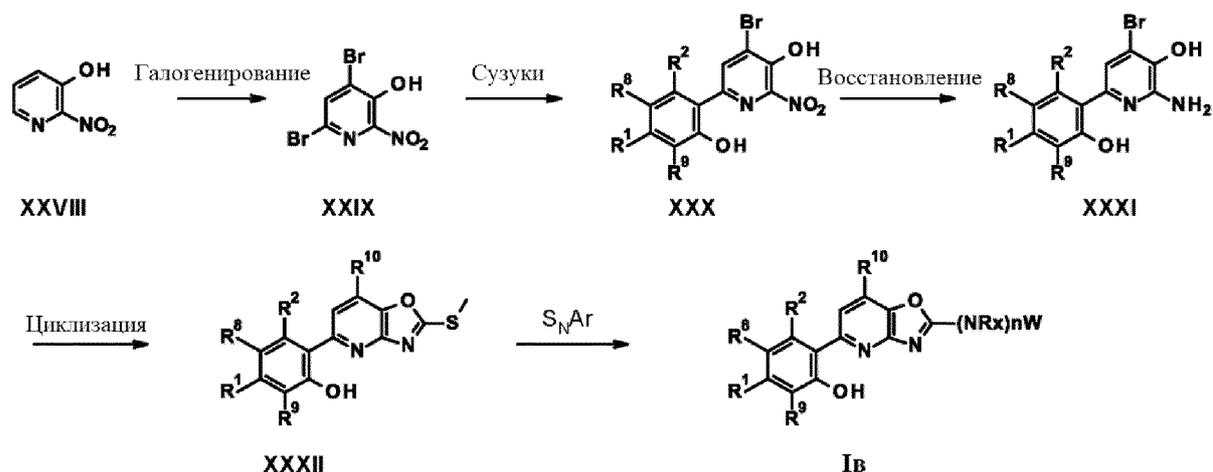


Схема 46: Альтернативный путь для соединений, указанных в **Ib**, с $A^1 = \text{CR}^{10}$, $R^{10} \neq \text{H}$.

Начиная с коммерческого элементарного звена **XXVIII**, галогенирование проводили в присутствии *N*-бромсукцинимид (NBS) или брома в растворителе, таком как ДМФ, известном специалисту в данной области (**XXIX**). Последующая реакция Сузуки с соответствующей бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты и восстановление нитрогруппы, используя, например, палладий на активированном угле, или, железо или хлорид железа(III), в подходящем растворителе, таком как метанол, дает промежуточное соединение **XXXI**. Наконец, циклизация, используя ТКДИ, с последующим метилированием, например, с метилйодидом, как описано подробно выше, и последующее нуклеофильное ароматическое замещение дают соединения общей формулы **Ib** с $R^{10} \neq \text{H}$.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения представлены фармацевтическая композиция или лекарственное средство, содержащие соединение по настоящему изобретению и терапевтически инертный носитель, разбавитель или эксципиент, а также способ применения соединений по настоящему изобретению для получения таких композиции и лекарственного средства. В одном примере соединение формулы **Ib** может быть составлено с помощью смешивания при температуре окружающей среды при соответствующем значении pH и требуемой степени чистоты с физиологически приемлемыми носителями, т.е. носителями, которые нетоксичны для реципиентов в дозировках и концентрациях, используемых в форме галенового введения. Значение pH состава зависит главным образом от конкретного применения и концентрации соединения, но предпочтительно находится в диапазоне от приблизительно 3 до приблизительно 8. В одном примере соединение формулы **I** составлено в ацетатном буфере при pH 5. В другом варианте осуществления соединение формулы **Ib**

является стерильным. Соединение можно хранить, например, в виде твердой или аморфной композиции, в виде лиофилизированного состава или в виде водного раствора.

Композиции составляют, дозируют и вводят способом, соответствующим
5 надлежащей медицинской практике. Факторы, которые необходимо учитывать в этом контексте, включают конкретное нарушение, подлежащее лечению, конкретное млекопитающее, подлежащее лечению, клиническое состояние отдельного пациента, причину нарушения, место доставки средства, способ введения, график введения и другие факторы, известные практикующим врачам.

10 Соединение по настоящему изобретению можно вводить любым подходящим образом, включая пероральное, местное (включая буккальное и подъязычное), ректальное, вагинальное, трансдермальное, парентеральное, подкожное, внутрибрюшинное, внутривенное, внутрикожное, интратекальное, эпидуральное и интраназальное, а также, при необходимости локального лечения,
15 внутриочаговое введение. Парентеральные инфузии включают внутримышечное, внутривенное, внутриартериальное, внутрибрюшинное или подкожное введение.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить в любой удобной
форме введения, например, в виде таблеток, порошков, капсул, растворов, дисперсий, суспензий, сиропов, спреев, суппозиторий, гелей, эмульсий, пластырей
20 и т.д. Такие композиции могут содержать компоненты, обычные в фармацевтических препаратах, например, разбавители, носители, модификаторы рН, подсластители, объемобразующие средства и другие активные вещества.

Типичный состав готовят с помощью смешивания соединения по
настоящему изобретению и носителя или эксципиента. Подходящие носители и
25 эксципиенты хорошо известны специалистам в данной области техники и подробно описаны, например, в Ansel, Howard C., et al., *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; и Rowe, Raymond C. *Handbook of
30 Pharmaceutical Excipients*. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Составы могут также содержать один или несколько буферов, стабилизаторов, поверхностно-активных веществ, смачивающих средств, смазывающих средств, эмульгаторов, суспендирующих средств, консервантов, антиоксидантов, непрозрачных средств, глидантов, технологических добавок, красителей, подсластителей, отдушек,
35 ароматизаторов, разбавителей и других известных добавок для обеспечения

соответствующего внешнего вида лекарственного препарата (т.е. соединения по настоящему изобретению или его фармацевтической композиции) или для облегчения в производстве фармацевтического продукта (т.е. лекарственного средства).

5 Соединения формулы Ib и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обработаны фармацевтически инертными, неорганическими или органическими вспомогательными веществами для производства таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых желатиновых капсул, растворов для инъекций или составов для
10 местного применения. Лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли и т.д. могут быть использованы, например, в качестве таких вспомогательных веществ для таблеток, драже и твердых желатиновых капсул.

Соединения формулы Ib и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обработаны фармацевтически инертными, неорганическими или органическими
15 вспомогательными веществами для производства таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых желатиновых капсул, растворов для инъекций или составов для местного применения. Лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли и т.д. могут быть использованы, например, в качестве таких вспомогательных веществ для таблеток, драже и твердых
20 желатиновых капсул.

Соединения формулы I и их фармацевтически приемлемые соли могут быть обработаны фармацевтически инертными, неорганическими или органическими
вспомогательными веществами для производства таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых желатиновых капсул, растворов для инъекций или составов для
25 местного применения. Лактоза, кукурузный крахмал или его производные, тальк, стеариновая кислота или ее соли и т.д. могут быть использованы, например, в качестве таких вспомогательных веществ для таблеток, драже и твердых желатиновых капсул.

Подходящими вспомогательными веществами для мягких желатиновых
30 капсул являются, например, растительные масла, воска, жиры, полутвердые вещества и жидкие полиолы и т.д.

Подходящими вспомогательными веществами для получения растворов и сиропов являются, например, вода, полиолы, сахароза, инвертный сахар, глюкоза и т.д.

Подходящими вспомогательными веществами для инъекционных растворов являются, например, вода, спирты, полиолы, глицерин, растительные масла и т.д.

5 Подходящими вспомогательными веществами для суппозиторий являются, например, природные или гидрогенизированные масла, воска, жиры, полутвердые или жидкие полиолы и т.д.

Подходящими вспомогательными веществами для глазных составов для местного применения являются, например, циклодекстрины, маннит или множество других носителей и эксципиентов, известных в данной области техники.

10 Кроме того, фармацевтические препараты могут содержать консерванты, солюбилизаторы, вещества, повышающие вязкость, стабилизаторы, смачивающие средства, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы, соли для изменения осмотического давления, буферы, маскирующие средства или антиоксиданты. Также они могут содержать другие имеющие терапевтическую ценность вещества.

15 Дозировка может варьироваться в широком диапазоне и, конечно, ее следует подбирать под индивидуальные требования в каждом конкретном случае. В целом, в случае перорального введения суточная доза составляет от около 0,1 мг до 20 мг на кг массы тела, предпочтительно от около 0,5 мг до 4 мг на кг массы тела (например, около 300 мг на человека), предпочтительно разделенная на 1–3
20 отдельные дозы, которые могут состоять, например, из одинаковых количеств, если это уместно. В случае местного применения состав может содержать от 0,001% до 15% по массе лекарственного средства, а необходимую дозу, которая может составлять от 0,1 до 25 мг, можно вводить один раз в день или в неделю, или в виде нескольких доз (от 2 до 4) в день, или в виде нескольких доз в неделю. При этом
25 следует понимать, что в случае соответствующего показания верхняя или нижняя граница, приведенная в данном документе, может быть превышена.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, для применения в качестве терапевтически активного вещества.

30 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, для применения в лечении или предупреждении заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

5

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, для применения в качестве терапевтически активного вещества.

10 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, для применения в лечении или предупреждении заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

15 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

20 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, для применения в качестве терапевтически активного вещества.

25 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, для применения в лечении или предупреждении заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

30 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

Используемый в данном документе термин «ингибирование NLRP3» относится к полному или частичному снижению уровня активности NLRP3 и включает, например, ингибирование активного NLRP3 и/или ингибирование активации NLRP3.

35 Представлены доказательства роли IL-1 и IL-18, индуцированных NLRP3, в воспалительных реакциях, возникающих в связи или в результате множества

различных нарушений (Menu *et al.*, *Clinical and Experimental Immunology*, 166: 1-15, 2011; Strowig *et al.*, *Nature*, 481: 278-286, 2012).

В одном варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние выбрано из:

- 5 (i) воспаления;
- (ii) аутоиммунного заболевания;
- (iii) рака;
- (iv) инфекции;
- (v) заболевания центральной нервной системы;
- 10 (vi) метаболического заболевания;
- (vii) сердечно-сосудистого заболевания;
- (viii) респираторного заболевания;
- (ix) заболевания печени;
- (x) заболевания почек;
- 15 (xi) офтальмологического заболевания;
- (xii) заболевания кожи;
- (xiii) заболевания лимфатической системы;
- (xiv) психологического нарушения;
- (xv) реакции «трансплантат против хозяина»;
- 20 (xvi) аллодинии;
- (xvii) патологического состояния, связанного с диабетом; и
- (xviii) любого заболевания, в случае которого было установлено, что индивидуум несет мутацию зародышевой линии или соматическую немолчащую мутацию в NLRP3.

25 В другом варианте осуществления заболевание, нарушение или состояние выбрано из:

- (i) рака;
- (ii) инфекции;
- (iii) заболевания центральной нервной системы;
- 30 (iv) сердечно-сосудистого заболевания;
- (v) заболевания печени;
- (vi) офтальмологического заболевания или
- (vii) заболевания кожи.

В дополнительном типичном варианте осуществления настоящего изобретения заболевание, нарушение или состояние представляет собой воспаление. Примеры воспаления, которое можно лечить или предупреждать, включают воспалительные реакции, возникающие в связи или в результате:

- 5 (i) патологического состояния кожи, такого как контактная гиперчувствительность, буллезный пемфигоид, солнечные ожоги, псориаз, атопический дерматит, контактный дерматит, аллергический контактный дерматит, себорейный дерматит, плоский лишай, склеродермия, пемфигус, буллезный
- 10 эпидермолиз, крапивница, эритема или алопеция;
- (ii) патологического состояния суставов, такого как остеоартрит, системный ювенильный идиопатический артрит, болезнь Стилла у взрослых, рецидивирующий полихондрит, ревматоидный артрит, ювенильный хронический артрит,
- 15 подагра или серонегативная спондилоартропатия (например, анкилозирующий спондилит, псориатический артрит или болезнь Рейтера);
- (iii) патологического состояния мышц, такого как полимиозит или миастения гравис;
- 20 (iv) патологического состояния желудочно-кишечного тракта, такого как воспалительное заболевание кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит), колит, язва желудка, целиакия, проктит, панкреатит, эозинофильный гастроэнтерит, мастоцитоз, антифосфолипидный синдром или пищевая
- 25 аллергия, которая может иметь последствия, отдаленные от кишечника (например, мигрень, ринит или экзема);
- (v) патологического состояния дыхательной системы, такого как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), астма (в том числе эозинофильная, бронхиальная, аллергическая,
- 30 наследственная, приобретенная или «пылевая» астма, а особенно хроническая или застарелая астма, такая как поздняя астма и гиперчувствительность дыхательных путей), бронхит, ринит (включая острый ринит, аллергический ринит, атрофический ринит, хронический ринит, хронический ринит с
- 35 образованием казеозных масс, гипертрофический ринит,

- гнойный ринит, сухой ринит, медикаментозный ринит, мембранозный ринит, сезонный ринит, например, сенная лихорадка, и вазомоторный ринит), синусит, идиопатический легочный фиброз (ИЛФ), саркоидоз, легкие фермера, силикоз, асбестоз, воспаление, вызванное вулканическим пеплом, респираторный дистресс-синдром взрослых, гиперчувствительный пневмонит или идиопатическая интерстициальная пневмония;
- 5
- (vi) патологического состояния сосудов, такого как атеросклероз, болезнь Бехчета, васкулиты или гранулематоз Вегенера;
- 10
- (vii) аутоиммунного патологического состояния, такого как системная красная волчанка, синдром Шегрена, системная склеродермия, тиреоидит Хашимото, диабет I типа, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура или болезнь Грейвса;
- 15
- (viii) офтальмологического патологического состояния, такого как увеит, аллергический конъюнктивит или весенний конъюнктивит;
- (ix) патологического состояния нервной системы, такого как рассеянный склероз или энцефаломиелит;
- 20
- (x) инфекции или связанного с инфекцией состояния, такого как синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), острая или хроническая бактериальная инфекция, острая или хроническая паразитарная инфекция, острая или хроническая вирусная инфекция, острая или хроническая грибковая инфекция, менингит, гепатит (А, В или С или другой вирусный гепатит), перитонит, пневмония, эпиглоттит, малярия, геморрагическая лихорадка денге, лейшманиоз, стрептококковый миозит, микобактериальный туберкулез (включая микобактериальный туберкулез в присутствии ВИЧ-инфекции), инфекция МАИ, пневмоцистная пневмония, орхит/эпидидимит, легионеллез, болезнь Лайма, грипп А, вирусная инфекция Эпштейна-Барра, вирусный энцефалит/асептический менингит или воспалительное заболевание органов таза;
- 25
- 30

- (xi) патологического состояния почек, такого как мезангиальный пролиферативный гломерулонефрит, нефротический синдром, нефрит, гломерулярный нефрит, гломерулопатия, связанная с ожирением, острая почечная недостаточность, острое повреждение почек, уремия, нефритический синдром, фиброз почек, включая хроническую кристаллическую нефропатию, или почечная гипертензия;
- (xii) патологического состояния лимфатической системы, такого как болезнь Кастлемана;
- (xiii) патологического состояния иммунной системы или при участии иммунной системы, такого как синдром гипериммуноглобулинемии Е, лепроматозная проказа, наследственный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз или реакция «трансплантат против хозяина»;
- (xiv) патологического состояния печени, такого как хронический активный гепатит, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), алкогольный гепатит, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), алкогольная жировая болезнь печени (ЖБП), алкогольный стеатогепатит (АСГ), первичный билиарный цирроз печени, фульминантный гепатит, фиброз печени или печеночная недостаточность;
- (xv) рака, включая вышеперечисленные формы рака;
- (xvi) ожога, раны, травмы, кровотечения или инсульта;
- (xvii) радиационного облучения;
- (xviii) метаболического заболевания, такого как диабет 2 типа (СД2), атеросклероз, ожирение, подагра или псевдоподагра; и/или
- (xix) боли, такой как воспалительная гипералгезия, боль в области таза, аллодиния, нейропатическая боль или боль в костях, вызванная раком.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из:

- (i) воспаления;
- (ii) аутоиммунного заболевания;

- (iii) рака;
- (iv) инфекции;
- (v) заболевания центральной нервной системы;
- (vi) метаболического заболевания;
- 5 (vii) сердечно-сосудистого заболевания;
- (viii) респираторного заболевания;
- (ix) заболевания печени;
- (x) заболевания почек;
- (xi) глазного заболевания;
- 10 (xii) кожного заболевания;
- (xiii) лимфатического состояния;
- (xiv) психологического нарушения;
- (xv) реакции «трансплантат против хозяина»;
- (xvi) аллодинии;
- 15 (xvii) патологического состояния, связанного с диабетом; и
- (xviii) любое заболевание, при котором было установлено, что у человека имеется зародышевая или соматическая немолчащая мутация в NLRP3.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, в лечении или профилактике заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, в лечении или профилактике заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, для применения в лечении или профилактике заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, для применения в лечении или профилактике заболевания, нарушения

или состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит).

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, для
5 лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, для
10 лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, для
15 лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит).

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном
20 документе, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном
25 документе, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в данном
30 документе, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит).

В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ
35 лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, причем способ включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в настоящем документе.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ, причем способ включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в настоящем документе.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит), причем способ включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в настоящем документе.

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу ингибирования NLRP3, причем способ включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой Iв, как описано в настоящем документе.

Также в варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы Iв, как описано в данном документе, произведенные в соответствии с любым из описанных способов.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, и терапевтически инертный носитель.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Iв, как описано в данном документе, для применения в лечении или профилактике заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, в лечении или профилактике заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном документе, для применения в лечении или профилактике заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Iб, как описано в данном

документе, для применения в лечении или профилактике заболевания, нарушения или состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит).

5 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

10 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

15 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит).

20 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

25 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

30 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит).

В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, причем способ включает введение

эффективного количества соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в настоящем документе.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из
5 бронхиальной астмы или ХОБЛ, причем способ включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в настоящем документе.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ
10 лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит), причем способ включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в настоящем документе.

Вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу ингибирования NLRP3, причем способ включает введение эффективного
15 количества соединения в соответствии с формулой Ib, как описано в настоящем документе.

Также в варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы Ib, как описано в данном документе, произведенные в соответствии с любым из описанных способов.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлена
20 фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с формулой Ib, как описано в данном документе, и терапевтически инертный носитель.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено
соединение в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, для
25 применения в лечении или профилактике заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено
применение соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном
30 документе, в лечении или профилактике заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено
применение соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном
документе, для применения в лечении или профилактике заболевания, нарушения
35 или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, для применения в лечении или профилактике заболевания, нарушения или состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника (включая 5 болезнь Крона и язвенный колит).

В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

10 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

15 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено соединение в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит).

20 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона.

25 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

30 В варианте осуществления настоящего изобретения представлено применение соединения в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит).

35 В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из

болезни Альцгеймера и болезни Паркинсона, причем способ включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой I, как описано в настоящем документе.

5 В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ, причем способ включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой I, как описано в настоящем документе.

10 В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из воспалительного заболевания кишечника (включая болезнь Крона и язвенный колит), причем способ включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой I, как описано в настоящем документе.

15 В варианте осуществления настоящего изобретения представлен способ ингибирования NLRP3, причем способ включает введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой I, как описано в настоящем документе.

20 Также в варианте осуществления настоящего изобретения представлены соединения формулы I, как описано в данном документе, произведенные в соответствии с любым из описанных способов.

В варианте осуществления настоящего изобретения представлена фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с формулой I, как описано в данном документе, и терапевтически инертный носитель.

25 Аналитические процедуры

NLRP3 и пироптоз

Хорошо известно, что активация NLRP3 приводит к клеточному пироптозу, и эта особенность играет важную роль в проявлении клинического заболевания (Yan-gang Liu *et al.*, *Cell Death & Disease*, 2017, 8(2), e2579; Alexander Wree *et al.*, *Hepatology*, 2014, 59(3), 898-910; Alex Baldwin *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 59(5), 1691-1710; Ema Ozaki *et al.*, *Journal of Inflammation Research*, 2015, 8, 15-27; Zhen Xie & Gang Zhao, *Neuroimmunology Neuroinflammation*, 2014, 1(2), 60-65; Mattia Cocco *et al.*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, 57(24), 10366-10382; T. Satoh *et al.*, *Cell Death & Disease*, 2013, 4, e644). Таким образом,

предусматривается, что ингибиторы NLRP3 будут блокировать пироптоз, а также высвобождение провоспалительных цитокинов (например, IL-1 β) из клетки.

THP-1 клетки: Культура и получение

THP-1 клетки (ATCC № TIB-202) выращивали в RPMI, содержащем L-глутамин (Gibco, №11835), дополненный 1 мМ пируватом натрия (Sigma, №S8636) и пенициллином (100 единиц/мл) / стрептомицином (0,1 мг/мл) (Sigma, №P4333) в 10% фетальной бычьей сыворотке (ФБС) (Sigma, №F0804). Клетки пассировали обычным способом и выращивали до конfluence (≈10⁶ клеток/мл). В день эксперимента THP-1 клетки собирали и ресуспендировали в среде RPMI (без ФБС). Затем клетки подсчитывали и проверяли на жизнеспособность (>90%) трипановым синим (Sigma, №T8154). Выполняли соответствующие разведения для получения концентрации 625000 клеток/мл. К этому разведенному раствору клеток добавляли ЛПС (Sigma, №L4524) с получением конечной аналитической концентрации (FAC) 1 мкг/мл. 40 мкл конечного препарата распределяли аликвотами в каждую лунку 96-луночного планшета. Подготовленный таким образом планшет использовали для скрининга соединений.

Анализ пироптоза THP-1 клеток

Для скрининга соединений использовали приведенный ниже метод пошагового анализа.

1. Высеивали THP-1 клетки (25000 клеток/лунка), содержащие 1,0 мкг/мл ЛПС в 40 мкл среды RPMI (без ФБС) в 96-луночные планшеты для клеточных культур с черными стенками и прозрачным дном, покрытые поли-D-лизином (VWR, №734-0317)
2. Добавляли 5мкл соединения (8 точек полулогарифмического разведения, с максимальной дозой 10 мкМ) или носителя (ДМСО 0,1% FAC) в соответствующие лунки
3. Инкубировали в течение 3 часов при 37°C, 5% CO₂
4. Добавляли во все лунки 5 мкл нигерицина (Sigma, №N7143) (FAC 5мкМ)
5. Инкубировали в течение 1 ч. при 37°C, 5% CO₂
6. В конце инкубационного периода планшеты вращали при 300xg в течение 3 мин. и удаляли супернатант
7. Затем добавляли 50 мкл резазурина (Sigma, №R7017) (FAC 100 мкМ резазурина в среде RPMI без ФБС) и инкубировали планшеты в течение дополнительных 1-2 часов при 37°C и 5% CO₂

8. Считывали планшеты в ридере Envision при Ex 560 нм и Em 590 нм

9. Данные IC_{50} аппроксимировали до уравнения нелинейной регрессии (логарифм концентрации ингибитора-переменный наклон, 4 параметра)

Результаты анализа пироптоза представлены в таблице 1 ниже как IC_{50} ТНР.

Анализ высвобождения IL-1 β в цельной крови человека

Для системной доставки огромное значение имеет способность ингибировать NLRP3, когда соединения присутствуют в кровотоке. По этой причине ингибирующую активность NLRP3 ряда соединений в цельной крови человека исследовали в соответствии с приведенным ниже протоколом.

Цельную кровь человека в пробирках с Li-гепарином получали от здоровых доноров из группы доноров-добровольцев.

1. Помещали 80 мкл цельной крови, содержащей 1 мкг/мл ЛПС в 96-луночный планшет для клеточных культур с прозрачным дном (Corning, №3585)

2. Добавляли 10 мкл соединения (8 точек полулогарифмического разведения с максимальной дозой 10 мкМ) или носителя (ДМСО 0,1% FACS) в соответствующие лунки

3. Инкубировали в течение 3 часов при 37°C, 5% CO₂

4. Добавляли во все лунки 10 мкл нигерицина (Sigma, №7143) (10 мкМ FACS)

5. Инкубировали в течение 1 ч. при 37°C, 5% CO₂

6. В конце инкубационного периода планшеты вращали при 300xg в течение 5 мин., чтобы осадить клетки, и удаляли 20 мкл супернатанта и добавляли в 96-луночные планшеты с v-образным дном для анализа IL-1 β (примечание: эти планшеты, содержащие супернатанты, можно хранить при -80°C для дальнейшего анализа)

7. IL-1 β измеряли в соответствии с протоколом производителя (Perkin Elmer-AlphaLisa IL-1 набор AL220F-5000)

8. Данные IC_{50} аппроксимировали до уравнения нелинейной регрессии (логарифм концентрации ингибитора-переменный наклон, 4 параметра)

Таблица 1: Ингибирующая активность NLRP3

№ примера	Пи-роптоза ТНР-1 Анализ ИК ₅₀ (нМ)
1	1,9
2	17,4
2А	128,6
2Б	16,9
3	75,4
3А	75,0
3Б	28,6
4	29,4
5	31,9
6	86,6
7	82,1
8	302,0
9	15,3
10	107,4
11	216,6
12	214,7

№ примера	Пи-роптоза ТНР-1 Анализ ИК ₅₀ (нМ)
13	441,6
14	1,0
15	0,7
16	330,0
17	183,0
18А	4,1
18Б	392,4
19	0,4
20	1,2
20А	148,5
20Б	0,5
21	0,6
22	5,4
23	4,2
24	1,7
25	1,6

№ примера	Пи-роптоза ТНР-1 Анализ ИК ₅₀ (нМ)
26	2,8
27А	578
27Б	2,7
28	4,6
29	5,1
30	4,5
31	4,0
32	3,0
33	5,8
34	18,9
35	27,3
36	32,0
37Б	1,1
37А	216,2
38	85,3
39	1,9

№ при- мера	Пи- роптоза ТНР-1 Анализ ИК₅₀ (нМ)
40	27,4
41	0,6
42	5,1
43	30,5
44	0,7
45	0,9
46	1,0
47	1,2
48	1,2
49	1,6
50	1,7
51	1,8
52	2,3
53	2,6
54	10,1
55	17,8
56	18,9

№ при- мера	Пи- роптоза ТНР-1 Анализ ИК₅₀ (нМ)
57	50,3
58	95,9
59	30,1
60	17,9
61	39,4
62	84,8
63	57,5
64	4,9
64Б	13,9
64А	1,7
65	20,3
66Б	256,2
66А	397,5
66	148,6
67	290,0
68	62,4
69	2,7

№ при- мера	Пи- роптоза ТНР-1 Анализ ИК₅₀ (нМ)
70	3,8
71	1,1
72А	1,0
72Б	309,7
73	30,0
73Б	78,7
73А	18,7
74	9,2
75	20,8
76	143,0
77	134,7
78	58,3
79	94,9
80	109,9
81	72,3
82	128,2
83	5,1

№ при- мера	Пи- роптоза ТНР-1 Анализ ИК₅₀ (нМ)
84	0,8
85	15,4
86	0,6
87	75,6
88	6,0
89	536,1
90	22,6
91	4,9
92	26,9
93	2,1
94	11,9
95	11,2
96	56,1
97	93,9
98	11,1
99А	1,9
99Б	380 - >1000

№ при- мера	Пи- роптоза ТНР-1 Анализ ИК₅₀ (нМ)
100	18,4
101	6,0
102	6,5
103	4,6
104	1,9
105	8,9
106	22,0
107	8,8
108	16,8
109	1,4
110	5,8
111	2,2
112	6,6
113	0,5
114	1,1
115	48,5
116	6,9

№ при- мера	Пи- роптоза ТНР-1 Анализ ИК₅₀ (нМ)
117	5,2
118А	50,8
118Б	30,6
119	23,0
120	107,7
121	2,7
122	1,0
123	0,7
124	53,8
125	3,0
126	3,9
127	20,6
128	1,8
129	1,7
130	1,9
131	9,6
132	0,7

№ при- мера	Пи- роптоза ТНР-1 Анализ ИК ₅₀ (нМ)
133	80,3
134	1,9
135	505,0
136	1,0

№ при- мера	Пи- роптоза ТНР-1 Анализ ИК ₅₀ (нМ)
137	4,8
138	233,6
139Б	59,9
139А	3,7

Настоящее изобретение будет проиллюстрировано далее следующими примерами, которые не имеют ограничивающего характера.

- 5 Если препаративные примеры получают в виде смеси энантиомеров или диастереоизомеров, чистые энантиомеры или диастереоизомеры можно получать с помощью способов, описанных в данном документе, или с помощью способов, известных специалистам в данной области техники, таких как, например, хиральная хроматография или кристаллизация. Для некоторых примеров, например, 99а и 99б, абсолютная стереоконфигурация не была определена, но описана на основе биологической активности (определенной, *например*, в ТНР-анализе).

Экспериментальные методы

15 Сокращения:

водн.	водный
ДХМ	Дихлорметан
ДИПЭА	диизопропилэтиламин
ДМФ	<i>N,N</i> -диметилформамид
час(часы), ч.(-ы)	час(часы)
НОВt	гидроксибензотриазол
ЭДКИ	1-этил-3-(3-

	диметиламинопропил)карбодиимид
Метансульфонато(2- дициклогексилфосфино-2',4',6'- триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино- 1,1'-бифенил-2-ил)палладий(ii)	XPhos Pd G3
КТ, кт, к.т.	Комнатная температура
tBME, МТБЭ	Метил-трет-бутиловый эфир
Преп-ВЭЖХ	препаративная высокоэффективная жидкостная хроматография
ТФК	трифторуксусная кислота
Т ₃ Р	пропилфосфоновый ангидрид
MeCN	ацетонитрил
насыщ.	насыщенный

Аналитические методы

Спектры ЯМР получали на спектрометрах Bruker 400 МГц с помощью ICON-NMR под контролем программы TopSpin. Спектры измеряли при 298 К, если не
5 указано иное, и сравнивали их с резонансом растворителя.

Методы ЖХ-МС:

Использование SHIMADZU LCMS-2020, Agilent 1200 LC/G1956A MSD и
Agilent 1200\G6110A, Agilent 1200 LC и Agilent 6110 MSD. Подвижная фаза: А:
0,025% NH₃·H₂O в воде (об./об.); В: Ацетонитрил. Колонка: Kinetex EVO C18
10 2,1X30 мм, 5 мкм.

Системы

Waters Acquity UPLC

- Бинарный насос
- Автодозатор Waters 2777C (alias CTC Pal HT)
- 15 - Устройство управления колонками (4 колонки)
- Детектор на фотодиодной матрице (ДФМ)
- Одноквадрупольный масс-спектрометр (SQD1 соответственно SQD2)

Элюенты

Канал А: Вода 0,1% муравьиной кислоты

20 Канал В: Ацетонитрил 0,07% муравьиной кислоты

Встроенные колонки (при 50°C):

Колонка 1: Agilent Zorbax Eclipse Plus C18, Rapid Resolution HT, 2,1x30 мм, 1,8 мкм, № по каталогу 959731-902

Колонка 2: (Только для MS1+5+7): Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1x50 мм, 1,7 мкм, номер детали 186002350

5 Колонка 3: нет

Колонка 4: нет (Впрыск потока)

Методы:

Fast_Gradient (2 мин., колонка 1, массовый диапазон м/з 150-900)

Время (мин.)	Расход (мл/мин)	%А	%Б
Начальный	0,8	97	3
0,2	1,0	97	3
1,7	1,0	3	97
2,0	1,0	3	97
2,1	1,0	97	3

10

Метод очистки (шаг Б)

Автоматизированную обращенно-фазовую колоночную хроматографию проводили с помощью системы Gilson GX-281, управляемой насосным модулем Gilson-322, блоком детектирования УФ-фотометра Gilson-156 и коллектором фракций Gilson-281.

15

Waters Xbridge: 150*25 мм* 5 мкм

pH (вода(10 mM NH₃H₂O)-АЦН) 7 – 8

Средний размер частиц: 5 мкм

Перед использованием колонку кондиционировали 100% MeCN (2 мин.), затем доводили до 1% MeCN (за 0,8 мин.). Скорость потока = 25 мл/мин.

20

Циклы разделения:

Время (мин.)	А: Вода (10 mM NH ₃ H ₂ O)	В MeCN
0	82%	18%
1,0	82%	18%
10,0	52%	48%
10,2	0%	100%
12,0	0%	100%
12,2	95%	5%

13,0	95%	5%
------	-----	----

Длина волны детектирования: 220 и 254 нм. Перед каждым новым запуском картридж очищали методом кондиционирования.

5 Общие процедуры:

GP1: Ароматическое нуклеофильное замещение

В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-b]пиридина (CAS №1783370-92-2, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (0,5 ммоль/мл) добавляли соответствующий амин (1,16 экв.) с последующим добавлением триэтиламина (1,14 экв.). Раствор перемешивали при 90°C в течение 16 ч. После охлаждения до к.т. смесь экстрагировали подходящим органическим растворителем, таким как этилацетат, и органическую фазу промывали, например, насыщенным водн. раствором NaHCO₃. Объединенные органические слои сушили, например, над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом и, наконец, очищали или посредством колоночной хроматографии, или ВЭЖХ.

GP2: Сузуки

2а: с dppf

Смесь 5-хлор-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амина (1,0 экв.), и соответствующей бороновой кислоты или боронатного сложного эфира (1,4-1,7 экв.), карбоната калия (4,8 экв.) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(ii) дихлорида-дихлорметана (0,15 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (0,1067 ммоль/мл) и воде (0,1067 ммоль/мл, об./об. 2/1), и смесь продували аргоном и перемешивали при 95°C для расщепления исходного материала (обычно 8-16 ч.). После охлаждения до к.т. смесь экстрагировали подходящим органическим растворителем, таким как этилацетат, и органическую фазу промывали, например, полунасыщенным водн. раствором NH₄Cl. Объединенные органические слои сушили, например, над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом и, наконец, очищали или посредством колоночной хроматографии, или ВЭЖХ.

2б. с Xphos

Смесь 5-хлор-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амина (1,00 экв.) и соответствующей бороновой кислоты или боронатного сложного

эфира (1,4-1,7 экв.), карбоната цезия (3,0 экв.) и XPhos Pd G3 (0,1 экв.) растворяли в 1,4-диоксане и воде (об./об. 4/1), и смесь продували аргоном и перемешивали при 90°C до расходования исходного материала. После охлаждения до к.т. смесь экстрагировали подходящим органическим растворителем, таким как этилацетат, и органическую фазу промывали, например, соевым раствором. Объединенные органические слои сушили, например, над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом и, наконец, очищали или посредством колоночной хроматографии, или ВЭЖХ.

10 **GP3: снятие защитной группы boc с помощью ТФК**

Соответствующий трет-бутиловый сложный эфир карбоновой кислоты (1,0 экв.) обрабатывали с помощью ТФК (9,0 экв.) в дихлорметане, и реакцию перемешивали при к.т. до расходования исходного материала. Растворитель затем удаляли при пониженном давлении.

15

GP4: восстановительное аминирование

В суспензию соответствующего первичного или вторичного амина (свободное основание; HCl или ТФК соль) (1,0 экв.) в сухом ДХМ (0,0702 ммоль/мл) добавляли ацетальдегид (2,5 экв.), а затем ацетат натрия (2,5 экв.) при охлаждении на ледяной бане. Затем триацетоксиборгидрид натрия (1,8 экв.) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин., затем ледяную баню удаляли и перемешивали в течение 3-5 часов при 23°C. Затем аккуратно повышали основность реакционной смеси, например, с помощью водн. раствора NaHCO₃ при охлаждении на льду, а затем экстрагировали подходящим органическим растворителем, таким как дихлорметан. Объединенные органические слои сушили, например, над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом и, наконец, очищали или посредством колоночной хроматографии, или ВЭЖХ.

В некоторых случаях смесь ДХМ/MeOH использовали в качестве растворителя.

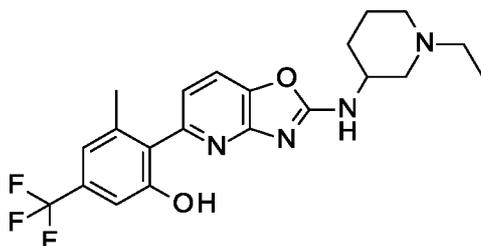
30

Примеры

Все примеры и промежуточные соединения получали в атмосфере азота, если не указано иное.

35 **Пример 1:**

(rac)-2-[2-[(1-Этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол



5 Шаг 1: (rac)-5-Хлор-N-(1-этил-3-пиперидил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин

В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 80 мг, 0,379 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (0,80 мл) добавляли (rac)-(1-этил-3-пиперидил)амин (CAS №6789-94-2, 0,061 мл, 0,427 ммоль, 1,13 экв.), а затем триэтиламин (0,060 мл, 0,430 ммоль, 1,14 экв.). Коричневый раствор перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и насыщенным водн. раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (96 мг, выход 86%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС: *m/z* 281,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

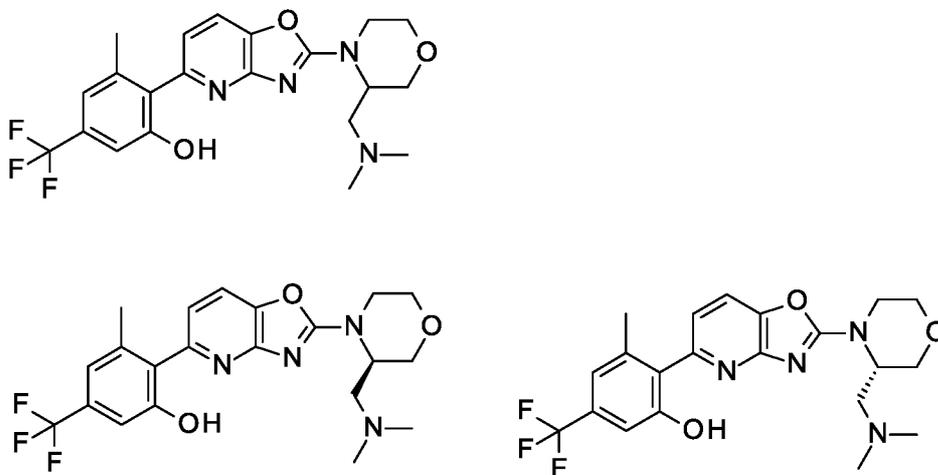
20 Шаг 2: (rac)-2-[2-[(1-Этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

Смесь (rac)-5-хлор-N-(1-этил-3-пиперидил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амина (пример 1, шаг 1) (92 мг, 0,311 ммоль, 1,0 экв.), 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (CAS №2557358-38-8, 136 мг, 0,450 ммоль, 1,45 экв.), XPhos Pd G3 (27 мг, 0,032 ммоль, 0,102 экв.) и карбоната цезия (305 мг, 0,936 ммоль, 3,01 экв.) в 1,4-диоксане (1,2 мл) и воде (0,30 мл) продували аргоном и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE-HM-N и очищали флэш-

хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 100% (дихлорметан:метанол:NH₄OH 9:1:0,05) в дихлорметане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли с получением указанного в заголовке соединения (82 мг, выход 60%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 421,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 2, 2А и 2Б:

(*rac*)-2-[2-[3-[(Диметиламино)метил]морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол и соответствующие энантиомеры 2А и 2Б



Шаг 1: (*rac*)-1-[4-(5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)морфолин-3-ил]-*N,N*-диметилметанамин

В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 80 мг, 0,379 ммоль, 1,0 экв.) в (*rac*)-*N*-метил-2-пирролидиноне (0,720 мл) добавляли диметил(морфолин-3-илметил)амин (CAS №128454-20-6, 61 мг, 0,423 ммоль, 1,12 экв.), а затем триэтиламин (0,060 мл, 0,430 ммоль, 1,14 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали четыре раза водой и один раз солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 5% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, выход 72%) в виде светло-коричневого масла. ЖХ-МС:*m/z* 297,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 2: (рац)-2-[2-[3-[(Диметиламино)метил]морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-
b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

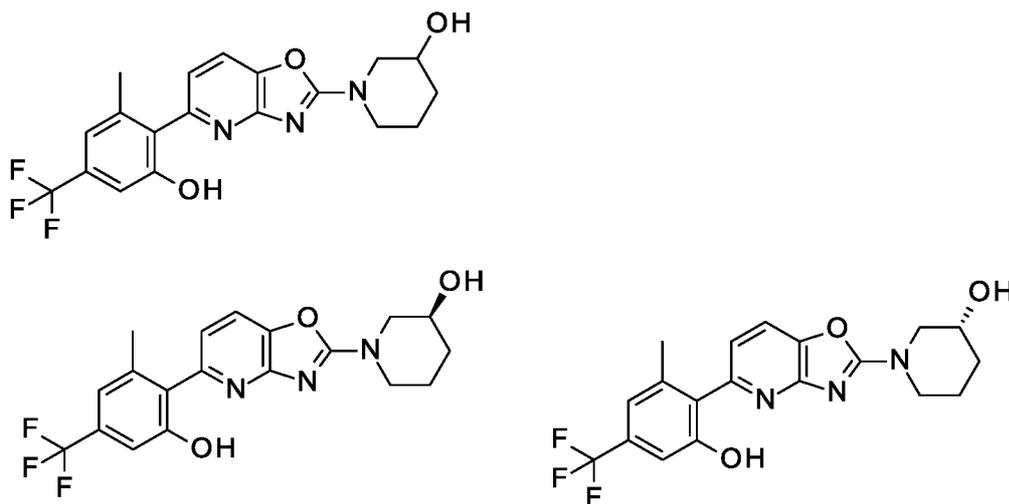
Смесь (рац)-1-[4-(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)морфолин-3-ил]-*N,N*-
диметилметанамина (пример 2, шаг 1) (79 мг, 0,253 ммоль, 1 экв.), 3-метил-2-
5 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (CAS
№2557358-38-8, 111 мг, 0,367 ммоль, 1,45 экв.), карбоната цезия (237 мг, 0,727
ммоль, 2,88 экв.) и XPhos Pd G3 (21 мг, 0,025 ммоль, 0,098 экв.) в 1,4-диоксане (1,0
мл) и воде (0,250 мл) продували аргоном и перемешивали при 100°C в течение 16
ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали
10 этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом.
Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные
органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали
под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и
очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 5% метанола в
15 дихлорметане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли с получением
указанного в заголовке соединения (93 мг, выход 80%) в виде светло-желтой пены.
ЖХ-МС: *m/z* 437,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 3: 2-[2-[(3*R* или 3*S*)-3-[(Диметиламино)метил]морфолин-4-
20 ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол и 2-[2-[(3*S* или
3*R*)-3-[(диметиламино)метил]морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-
метил-5-(трифторметил)фенол

Рацемат (рац)-2-[2-[3-[(диметиламино)метил]морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-
b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола (пример 2, шаг 2) (60 мг, 0,131
25 ммоль, 1 экв.) разделяли хиральной СФХ (колонка: Chiralpak IC, элюент В: 15%
метанол + 0,2% диэтиламина) с получением двух энантиомеров **примера 2А**
(первое элюирование, *Rt* = 1,51 мин.) (23 мг, выход 38%) в виде светло-коричневой
пены; *m/z* 437,3 [M+H]⁺, ИЭР пол. и **примера 2Б** (второе элюирование, *Rt* = 1,74
мин.) (27 мг, выход 45%) в виде светло-коричневой пены. ЖХ-МС: *m/z* 437,3
30 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Примеры 3, 3А и 3Б:

(рац)-1-[5-[2-Гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-
b]пиридин-2-ил]пиперидин-3-ол и соответствующие энантиомеры 3А и 3Б



Шаг 1: (rac)-1-(5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-3-ол

Смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 100 мг, 0,473 ммоль, 1,0 экв.), пиперидин-3-ола (CAS №6859-99-0, 53 мг, 0,524 ммоль, 1,11 экв.) и триэтиламина (0,073 мл, 0,524 ммоль, 1,1 экв.) в 1,4-диоксане (1,0 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и насыщенным водн. раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 70% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (117 мг, выход 93%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 254,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 2: (rac)-1-[5-[2-Метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиперидин-3-ол

Смесь (rac)-1-(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-3-ола (пример 3, шаг 1) (117 мг, 0,438 ммоль, 1,0 экв.), 2-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (CAS №2557358-25-3, 194 мг, 0,614 ммоль, 1,4 экв.), карбоната калия (305 мг, 2,21 ммоль, 5,04 экв.) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(ii) дихлорида-дихлорметана (44 мг, 0,054 ммоль, 0,123 экв.) в 1,4-диоксане (2,8 мл) и воды (1,4 мл) продували аргоном и перемешивали при 110°C в течение 4 часов и при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом.

Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 5% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (194 мг, выход 98%, чистота 90%) в виде светло-коричневого восковидного твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 408,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

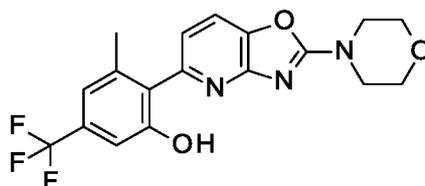
10 Шаг 3: (rac)-1-[5-[2-Гидрокси-6-метил-4-
(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиперидин-3-ол
 В раствор (rac)-1-[5-[2-метокси-6-метил-4-
 (трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиперидин-3-ола (пример 3,
 шаг 2) (194 мг, 0,429 ммоль, 1,0 экв., чистота 90%) в дихлорметане (0,800
 15 мл) добавляли трибромид бора (1 М раствор в дихлорметане) (3,98 г, 1,5 мл, 1,5
 ммоль, 3,5 экв.) по каплям при 0°C. Оставляли перемешиваться при 0°C в течение
 15 мин. и при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали
 до 0°C и добавляли по каплям метанол (~3 мл). Оставляли перемешиваться при 0°C
 в течение ~15 мин. Затем смесь добавляли в насыщенный водн. раствор NaHCO₃ и
 экстрагировали трижды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили
 20 над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом.
 Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-
 хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 5% метанола в дихлорметане) с
 получением указанного в заголовке соединения **3** (134 мг, выход 76%) в виде
 грязно-белой пены. ЖХ-МС: m/z 394,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

25 Шаг 4: (3R или 3S)-1-[5-[2-гидрокси-6-метил-4-
(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиперидин-3-ол и (3S или 3R)-
1-[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-
ил]пиперидин-3-ол
 30 Рацемат (rac)-1-[5-[2-гидрокси-6-метил-4-
 (трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиперидин-3-ола (пример 3,
 шаг 3) (100 мг, 0,254 ммоль) разделяли хиральной СФХ (колонка: OJ-H, 5 мкм, 250
 x 20 мм), элюент В: 15% метанол) с получением двух энантиомеров **примера 3А**
 (первое элюирование, Rt = 3,65 мин.) (44 мг, выход 42%) в виде белого твердого
 35 вещества; m/z 394,3 [M+H]⁺, ИЭР пол., и **примера 3Б** (второе элюирование, Rt =

3,96 мин.) после растирания со смесью этилацетата/гептана = 1:1 (23 мг, выход 21%, чистота 90%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 394,3 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

5 **Пример 4:**

3-Метил-2-(2-морфолинооксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенол



Шаг 1: 5-Хлор-2-морфолинооксазоло[4,5-*b*]пиридин

10 В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 100 мг, 0,473 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1,0 мл) добавляли морфолин (CAS №110-91-8, 0,046 мл, 0,528 ммоль, 1,12 экв.), а затем триэтиламин (0,074 мл, 0,531 ммоль, 1,12 экв.). Коричневый раствор перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали
15 этилацетатом и насыщенным водн. раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель,
20 12 г, градиент 0% - 80% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (97 мг, выход 81%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 240,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

25 Шаг 2: 5-[2-Метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-2-морфолинооксазоло[4,5-*b*]пиридин

Смесь 5-хлор-2-морфолинооксазоло[4,5-*b*]пиридина (*пример 4, шаг 1*) (94 мг, 0,373 ммоль, 1,0 экв.), 2-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (CAS №2557358-25-3, 165 мг, 0,522 ммоль, 1,4 экв.), карбоната калия (260 мг, 1,88 ммоль, 5,05 экв.) и комплекса 1,1'-
30 бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(ii) дихлорида-дихлорметана (37 мг, 0,045 ммоль, 0,122 экв.) в 1,4-диоксане (2,4 мл) и воде (1,2 мл) продували аргоном и перемешивали при 110°C в течение 3 ч. и при комнатной температуре в течение 16

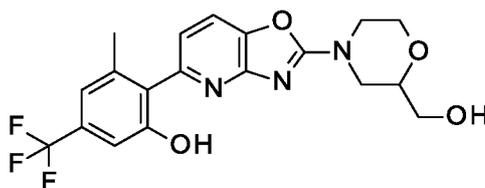
ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE НМ-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 70% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (112 мг, выход 65%, чистота 85%) в виде светло-желтой пены. ЖХ-МС: m/z 394,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

10 Шаг 3: 3-Метил-2-(2-морфолинооксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенол

В раствор 5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-2-морфолинооксазоло[4,5-*b*]пиридина (*пример 4, шаг 2*) (112 мг, 0,242 ммоль, 1,0 экв., чистота 85%) в дихлорметане (0,460 мл) добавляли трибромид бора (1 М раствор в дихлорметане) (2,28 г, 0,860 мл, 0,860 ммоль, 3,55 экв.) по каплям при 15 0°C. Оставляли перемешиваться при 0°C в течение 15 мин. и при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали при 0°C и по каплям добавляли метанол (~3 мл). Оставляли перемешиваться при 0°C в течение ~15 мин. Затем смесь добавляли в насыщенный водн. раствор NaHCO₃ и экстрагировали 20 трижды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE НМ-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 50% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, выход 50%) в виде грязно-белого твердого вещества. 25 ЖХ-МС: m/z 380,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 5:

(*рац*)-[2-[2-(Гидроксиметил)морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол



30 Шаг 1: (*рац*)-[4-(5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)морфолин-2-ил]метанол

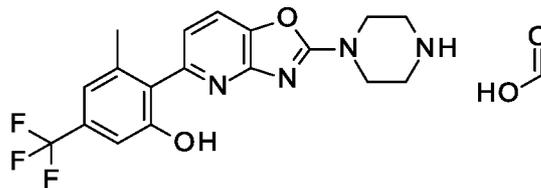
В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 80 мг, 0,379 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (0,80 мл) добавляли (*rac*)-морфолин-2-илметанол (CAS №103003-01-6, 50 мг, 0,427 ммоль, 1,13 экв.), а затем триэтиламин (0,060 мл, 0,430 ммоль, 1,14 экв.). Коричневый раствор перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и насыщенным водн. раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 100% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, выход 84%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: *m/z* 270,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 2: (*rac*)-[2-[2-(Гидроксиметил)морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

Смесь (*rac*)-[4-(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)морфолин-2-ил]метанола (*пример 5, шаг 1*) (87 мг, 0,306 ммоль, 1 экв.), 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (CAS №2557358-38-8, 134 мг, 0,444 ммоль, 1,45 экв.), XPhos Pd G3 (26 мг, 0,031 ммоль, 0,100 экв.) и карбоната цезия (300 мг, 0,921 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (1,2 мл) и воде (0,30 мл) продували аргоном и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. и при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 5% метанола в дихлорметане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток адсорбировали на ISOLUTE HM-N и повторно очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент от 0% до 50% (дихлорметан:метанол:NH₄OH 9:1:0,05) в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (99 мг, выход 75%) в виде грязно-белой пены. ЖХ-МС: *m/z* 410,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 6:

Соль муравьиной кислоты 3-метил-2-(2-пиперазин-1-илоксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола



5 Шаг 1: 5-[2-Метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-2-пиперазин-1-илоксазоло[4,5-*b*]пиридин

Смесь 5-хлор-2-пиперазин-1-илоксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №2504954-78-1, WO2020207941A1) (119,4 мг, 0,500 ммоль, 1 экв.), 2-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (CAS №2557358-10 25-3, 268 мг, 0,848 ммоль, 1,7 экв.), карбоната калия (330 мг, 2,39 ммоль, 4,78 экв.) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(II) дихлорида-дихлорметана (42,7 мг, 0,058 ммоль, 0,116 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1,5 мл) продували аргоном и перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из 15 экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт (темно-коричневое твердое вещество, 304,5 мг) адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 15% MeOH в 20 дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (158,1 мг, выход 77%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 393,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

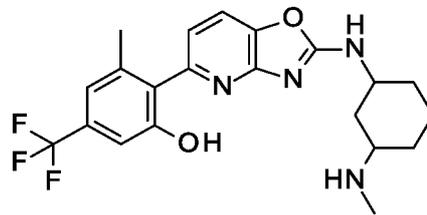
Шаг 2: Соль муравьиной кислоты 3-метил-2-(2-пиперазин-1-илоксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола

25 В раствор вышеуказанного 5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-2-пиперазин-1-илоксазоло[4,5-*b*]пиридина (*пример 6, шаг 1*) (123,1 мг, 0,314 ммоль, 1,0 экв., чистота 95%) в дихлорметане (1,6 мл) добавляли по каплям трибромид бора (1 М раствор в дихлорметане) (1,1 мл, 1,10 ммоль, 3,5 экв.) по каплям при -75°C (баня с сухим льдом и ацетоном). Оставляли перемешиваться при этой 30 температуре в течение 1 ч. и оставляли ее нагреваться до к.т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до -75°C и добавляли по каплям метанол (~20 мл). Красный раствор перемешивали в течение ~5 мин. Затем смесь добавляли в

насыщенный водн. раствор NaHCO_3 (пока pH не станет 7) и экстрагировали дважды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart C_{18} , 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм; элюент ацетонитрил/вода+0,1% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения в виде соли муравьиной кислоты (50,6 мг, выход 50%, чистота 93%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 377,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

Пример 7:

10 **3-Метил-2-[2-[[3-(метиламино)циклогексил]амино]оксазоло[4,5-
b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенол**



Шаг 1: *трет*-Бутил-*N*-[3-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]циклогексил]-*N*-метилкарбамат

15 В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 88 мг, 0,439 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (0,90 мл) добавляли *трет*-бутил-*N*-(3-аминоциклогексил)-*N*-метилкарбамат (CAS №1783996-31-5, 100 мг, 0,438 ммоль, 0,99 экв.), а затем триэтиламин (67,3 мкл, 0,438 ммоль, 1,1 экв.). Прозрачный
20 желтый раствор перемешивали при 90°C в течение 24 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом.
25 Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (115 мг, выход 55%, чистота 80%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС: m/z 381,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

Шаг 2: *трет*-Бутил-*N*-[3-[[5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]циклогексил]-*N*-метилкарбамат

Смесь вышеуказанного *трет*-бутил-*N*-[3-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]циклогексил]-*N*-метилкарбамата (пример 7, шаг 1) (115 мг, 0,242 ммоль, 1 экв.), 2-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (CAS №2557358-25-3, 129,8 мг, 0,411 ммоль, 1,7 экв.), карбоната калия (159,5 мг, 1,15 ммоль, 4,78 экв.) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(ii) дихлорида-дихлорметана (22,8 мг, 0,028 ммоль, 0,116 экв.) в 1,4-диоксане (1,4 мл) и воде (0,7 мл) продували аргоном и перемешивали при 110°C в течение 24 ч. (для завершения реакции по 0,5 экв. для катализатора и основания добавляли; также реакционную смесь хранили в холодильнике в течение 3 дней перед завершением реакции). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт (темно-коричневое масло) адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 15% MeOH в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (78,9 мг, выход 52%, чистота 85%) в виде зеленого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 535,5 [M+H]⁺, ИЭР пол.

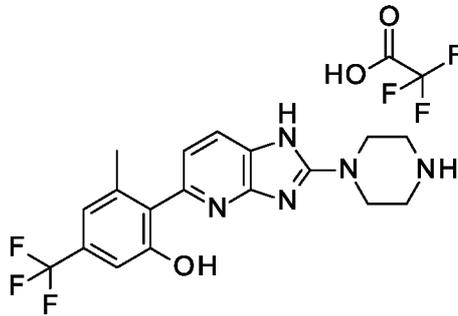
Шаг 3: 3-Метил-2-[2-[[3-(метиламино)циклогексил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенол

В раствор вышеуказанного *трет*-бутил-*N*-[3-[[5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]циклогексил]-*N*-метилкарбамата (пример 7, шаг 2) (78,9 мг, 0,148 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (2 мл) добавляли по каплям трибромид бора (1 М раствор в дихлорметане) (664,2 мкл, 0,664 ммоль, 4,5 экв.) по каплям при 0°C (баня с сухим льдом и ацетоном). Оставляли перемешиваться при этой температуре в течение 1 ч. и оставляли ее нагреваться до к.т. в течение дня. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли несколько капель метанола. Прозрачный желтый раствор перемешивали в течение ~5 мин. Затем смесь добавляли в насыщенный водн. раствор NaHCO₃ (пока pH не станет основным) и экстрагировали трижды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над с 0,524 ммоль, 1,11 экв.), а затем

триэтиламин (5ульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart C₁₈, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм; элюент ацетонитрил/вода+0,1% триэтиламина) с получением указанного в заголовке соединения, вероятнее всего в виде диастереоизомерной смеси цис/транс = 2:1 (30 мг, выход 30%, чистота 85%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 421,1853 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 8:

3-Метил-2-(2-пиперазин-1-ил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты



Шаг 1: 5-Бром-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ол

В смесь 6-бромпиридин-2,3-диамина (1,0 г, 5,32 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли карбонилдиимидазол (974,36 мг, 6,91 ммоль, 1,3 экв.) в атмосфере N₂ при 25°C. Затем смесь нагревали при 90°C и перемешивали в течение 4 ч. Смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт растирали с МТБЭ (10 мл*3). Твердое вещество собирали с получением указанного в заголовке соединения (770 мг, выход 68%) в виде черного твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,57 (ш. с., 1H), 11,01 (с., 1H), 7,18 (д., 1H), 7,12 (д., 1H).

Шаг 2: 5-Бром-2-хлор-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин

Смесь вышеуказанного 5-бром-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ола (*пример 8, шаг 1*) (300,0 мг, 1,4 ммоль, 1 экв.) и POCl₃ (4298,3 мг, 28,03 ммоль, 20 экв.) в толуоле (2 мл) перемешивали при 110°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 18%, соль HCl) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 233,8 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 3: трет-Бутил-4-(5-бром-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат

В смесь вышеуказанного 5-бром-2-хлор-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридина гидрохлорида (*пример 8, шаг 2*) (400,0 мг, 0,250 ммоль, 1,0 экв.), *трет-* 5 *бутил*пиперазин-1-карбоксилата (231,59 мг, 1,24 ммоль, 5 экв.) в *N*-метилпирролидоне (10 мл) добавляли K₂CO₃ (274,6 мг, 1,99 ммоль, 8,0 экв.) в атмосфере N₂ при 25°C. Затем смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (в условиях 0,1% ТФК) с 10 получением указанного в заголовке соединения (40 мг, выход 38%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 384,0 [M+2H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 4: трет-Бутил-4-(5-(2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилат

15 В смесь вышеуказанного *трет*-бутил-4-(5-бром-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (*пример 8, шаг 3*) (40,0 мг, 0,100 ммоль, 1,0 экв.), (2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил) фенил)бороновой кислоты (34,5 мг, 0,160 ммоль, 1,5 экв.), Na₂CO₃ (33,3 мг, 0,310 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл)/воде (1 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (7,66 мг, 0,010 ммоль, 0,100 экв.) в атмосфере N₂ при 20 25°C. Затем смесь перемешивали в течение 2 ч. при 95°C. Смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл*3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем, используя петролейный эфир/ 25 этилацетат =1/1, с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, выход 33%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 478,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 5: 3-Метил-2-(2-пиперазин-1-ил-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусная кислота

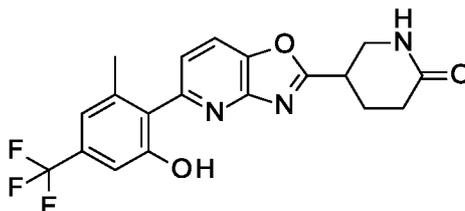
30 Смесь вышеуказанного *трет*-бутил-4-(5-(2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (*пример 8, шаг 4*) (20,0 мг, 0,030 ммоль, 1 экв.), ТФК (94,2 мг, 1,02 ммоль, 30 экв.) в дихлорметане (1 мл) перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. Реакционную смесь 35 концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали посредством

препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30 мм*3 мкм, вода (ТФК) - ацетонитрил, 12%~42%, 7 мин.) с получением указанного в заголовке соединения (4,69 мг, выход 27%) в виде светло-желтого твердого вещества. м/з 378,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

5

Пример 9:

***(rac)*-5-(5-(2-Гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он**



10

Шаг 1: *(rac)*-5-(5-Бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он

Раствор 2-амино-6-бромпиридин-3-ола (CAS №934758-27-7, 150,0 мг, 0,790 ммоль, 1,0 экв.) и *(rac)*-6-оксопиперидин-3-карбоновой кислоты (CAS №22540-50-7, 113,6 мг, 0,790 ммоль, 1,0 экв.) в полифосфорной кислоте (1,0 мл) перемешивали при 135°C в течение 12 ч. Вышеуказанную реакционную смесь разводили холодной водой (50 мл) и обрабатывали насыщенным карбонатом натрия для регулирования рН на уровне приблизительно 10, затем экстрагировали этилацетатом (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью обращеннофазовой флэш-хроматографии (в условиях 0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 11%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 296,0 [M+2H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 2: *(rac)*-5-(5-(2-Гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он

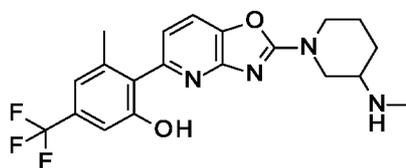
В раствор *(rac)*-5-(5-бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пиперидин-2-она (*пример 9, шаг 1*) (40,0 мг, 0,140 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,40 мл) добавляли (2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (59,4 мг, 0,270 ммоль, 2,0 экв.), Na₂CO₃ (42,9 мг, 0,410 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (19,8 мг, 0,030 ммоль, 0,20 экв.). Вышеуказанную реакционную смесь

30

перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере N₂. Вышеуказанную реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; условия вода (гидроксид аммония об./об.) - ацетонитрил; начальное значение В 18 конечное значение В 48; время градиента (мин.): 9; 100%B, Время удержания (мин.): 2; Расход (мл/мин.): 25) с получением указанного в заголовке соединения (2,04 мг, выход 4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 392,0 [M+H]⁺ ИЭР пол.

10 **Пример 10:**

(рац)-3-Метил-2-[2-[3-(метиламино)-1-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенол



15 Шаг 1: (рац)-трет-Бутил-N-[1-(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-3-пиперидил]-N-метилкарбамат

В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 90 мг, 0,449 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (0,90 мл) добавляли (рац)-N-метил-N-(3-пиперидил)карбаминовой кислоты трет-бутиловый сложный эфир (CAS №172478-01-2, 95 мкл, 0,449 ммоль, 1 экв.), а затем триэтиламин (69 мкл, 0,493 ммоль, 1,1 экв.). Прозрачный коричневый раствор перемешивали при 90°C в течение двух дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25 12 г, градиент 0% - 5% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (139,2 мг, выход 81%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 367,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

30 Шаг 2: (рац)-трет-Бутил-N-[1-[5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]-3-пиперидил]-N-метилкарбамат

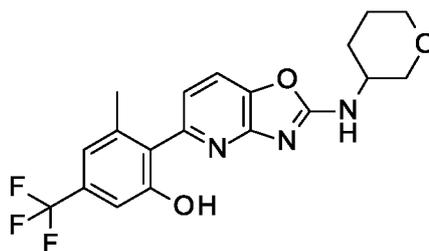
В смесь вышеуказанного (*rac*)-*трет*-бутил-*N*-[1-(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-3-пиперидил]-*N*-метилкарбамата (*пример 10, шаг 10*) (139,2 мг, 0,379 ммоль, 1,0 экв.), 2-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (179,9 мг, 0,569 ммоль, 1,5 экв.), Na₂CO₃ (250,7 мг, 1,81 ммоль, 4,78 экв.) в 1,4-диоксане (2,3 мл) / воде (1,1 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (35,9 мг, 0,044 ммоль, 0,116 экв.) в атмосфере N₂ при 25°C. Затем смесь перемешивали в течение 2 дней при 110°C. Смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (122,8 мг, выход 48%, чистота 77%) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 521,5 [M+H]⁺ ИЭР пол.

Шаг 3: (*rac*)-3-Метил-2-[2-[3-(метиламино)-1-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенол

Смесь вышеуказанного (*rac*)-*трет*-бутил-*N*-[1-[5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]-3-пиперидил]-*N*-метилкарбамата (*пример 10, шаг 2*) (78,9 мг, 0,152 ммоль, 1,0 экв.), 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (CAS №2557358-38-8, 682 мкл, 0,682 ммоль, 4,5 экв.), XPhos Pd G3 (11,3 мг, 0,013 ммоль, 0,098 экв.) и карбоната цезия (12,2 мг, 0,373 ммоль, 2,88 экв.) в 1,4-диоксане (0,5 мл) и воде (0,2 мл) продували аргоном и перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт (желтое масло, 114 мг) очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Gemini NX C¹⁸ – 5 мкм - 110 Å - 100x30 мм; подвижная фаза H₂O+0,1% триэтиламина/ацетонитрил (градиент за 15 мин.)) с получением указанного в заголовке соединения (32,4 мг, выход 53%, чистота 90%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 419,5 [M-H]⁻, ИЭР отр.

Пример 11:

(*rac*)-3-Метил-2-[2-(тетрагидропиран-3-иламино)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенол

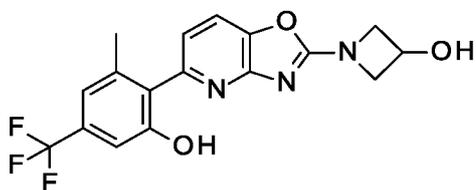


- 5 Шаг 1: (*rac*)-5-Хлор-*N*-тетрагидропиран-3-илоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин
 В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 100 мг, 0,498 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (2,8 мл) добавляли (*rac*)-тетрагидропиран-3-иламин (55,5 мг, 57,6 мкл, 0,548 ммоль, 1,1 экв.), а затем триэтиламин (56,5 мг, 77,8 мкл, 0,558 ммоль, 1,12 экв.). Коричневый раствор
 10 перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с помощью ~40 мл этилацетата и ~5 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Водный слой экстрагировали из экстракта с помощью ~40 мл этилацетата. Органические слои промывали ~5 мл воды и ~5 мл солевого раствора. Объединенные органические слои сушили над сульфатом
 15 натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, 4 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 254,1 [M+H]^+$, ИЭР пол.
- 20 Шаг 2: (*rac*)-3-Метил-2-[2-(тетрагидропиран-3-иламино)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенол
 В раствор вышеуказанного (*rac*)-(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-тетрагидропиран-3-иламина (*пример 11, шаг 1*) (50 мг, 0,197 ммоль, 1,0 экв.) и 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола
 25 (CAS №2557358-38-8, 86,5 мг, 71,5 мкл, 0,286 ммоль, 1,45 экв.) в 1,4-диоксане, очень сухом (0,8 мл), и воде (0,2 мл) добавляли в атмосфере аргона карбонат цезия (184,7 мг, 0,567 ммоль, 2,88 экв.), а затем XPhos Pd G3 (17,2 мг, 0,019 ммоль, 0,098 экв.). Реакционную смесь продували аргоном и перемешивали при 100°C в течение
 30 одного часа. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с помощью ~5 мл этилацетата и ~5 мл воды. Водный слой экстрагировали из экстракта с помощью ~5 мл этилацетата.

Органические слои промывали с помощью ~5 мл воды и ~5 мл солевого раствора. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 4 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 394,3 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Пример 12:

10 **1-[5-[2-Гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-
b]пиридин-2-ил]азетидин-3-ол**



Шаг 1: 1-(5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)азетидин-3-ол

В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 15 0,100 г, 0,473 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли азетидин-3-ол (CAS №45347-82-838,3 мг, 0,524 ммоль, 1,11 экв.), а затем триэтиламин (53,7 мг, 74 мкл, 0,531 ммоль, 1,12 экв.). Коричневый раствор перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с помощью ~20 мл этилацетата, 20 мл дихлорметана (проблемы с растворимостью) и ~5 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Водный слой снова экстрагировали с помощью ~40 мл дихлорметана. Органические слои промывали ~5 мл воды и ~5 мл солевого раствора. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, 4 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, выход 25 59%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z = 226,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

**Шаг 2: 1-[5-[2-Гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-
b]пиридин-2-ил]азетидин-3-ол**

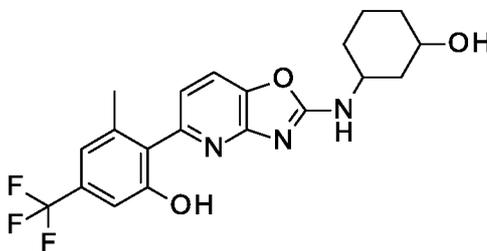
30 В раствор 1-(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)азетидин-3-ола (50 мг, 0,222 ммоль, 1,0 экв.) и 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (97,3 мг, 80,4 мкл, 0,322 ммоль, 1,45 экв.) в 1,4-диоксане,

очень сухом (0,9 мл), и воде (0,2 мл) добавляли в атмосфере аргона карбонат цезия (207,7 мг, 0,637 ммоль, 2,88 экв.), а затем XPhos Pd G3 (19,4 мг, 0,022 ммоль, 0,098 экв.). Реакционную смесь продували аргоном и перемешивали при 100°C в течение одного часа. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с помощью ~5 мл этилацетата и ~5 мл воды. Водный слой экстрагировали из экстракта с помощью ~5 мл этилацетата. Органические слои промывали ~5 мл воды и ~5 мл солевого раствора. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE NM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 4 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли. Реакционную смесь подвергали препаративной ВЭЖХ с получением после лиофилизации указанного в заголовке соединения (10,3 мг, 12%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 366,2 [M+H]^+$, ИЭР пол.

15

Пример 13:

2-[2-[(3-Гидроксициклогексил)амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол



Шаг 1: 3-[(5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]циклогексанол

В раствор 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (0,080 г, 0,379 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (0,8 мл) добавляли 3-аминоциклогексанол (CAS №6850-39-1, 48,2 мг, 0,419 ммоль, 1,11 экв.), а затем триэтиламин (42,98 мг, 59,2 мкл, 0,425 ммоль, 1,12 экв.). Коричневый раствор перемешивали при 90°C в течение двух дней. ЖХ-МС показала 43% исходного материала и 51% продукта. 3-Аминоциклогексанол (23,9 мг, 0,208 ммоль, 0,550 экв.) добавляли в реакционную смесь и перемешивали в течение пяти часов. ЖХ-МС показала небольшой пик продукта извлечения. 3-Аминоциклогексанол (23,9 мг, 0,208 ммоль, 0,550 экв.) добавляли в реакционную смесь, и ее перемешивали при 90°C в течение ночи. После завершения реакции смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с помощью ~40 мл этилацетата и ~5 мл насыщенного раствора

30

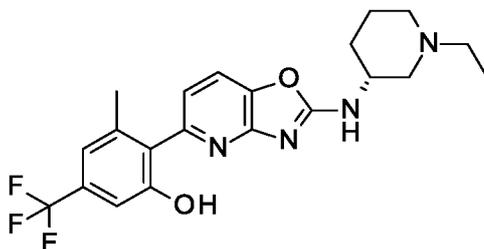
NaHCO₃. Водный слой экстрагировали из экстракта с помощью ~40 мл этилацетата. Органические слои промывали ~5 мл воды и ~5 мл солевого раствора. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, 4 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (79,6 мг, выход 79%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 268,1 [M+H]^+$, ИЭР пол.

10 Шаг 2: 2-[2-[(3-Гидроксициклогексил)амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

В раствор вышеуказанного 3-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]циклогексанола (*пример 13, шаг 1*) (75 мг, 0,280 ммоль, 1,0 экв.) и 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (122,9 мг, 101,6 мкл, 0,407 ммоль, 1,45 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,3 мл) добавляли в атмосфере аргона карбонат цезия (262,5 мг, 0,806 ммоль, 2,88 экв.), а затем XPhos Pd G3 (24,5 мг, 0,027 ммоль, 0,098 экв.). Реакционную смесь продували аргоном и перемешивали при 100°C в течение одного часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали ~5 мл этилацетата и ~5 мл воды. Водный слой экстрагировали из экстракта с помощью ~5 мл этилацетата. Органические слои промывали ~5 мл воды и ~5 мл солевого раствора. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 4 г, градиент 0% - 70% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 67%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 408,3 [M+H]^+$, ИЭР пол.

Пример 14:

30 **2-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол**



Шаг 1: 5-Хлор-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин

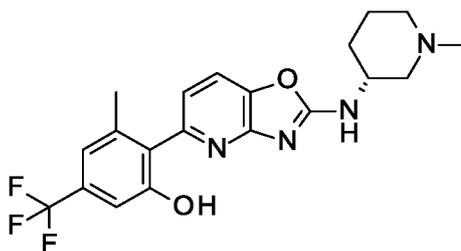
В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-b]пиридина (CAS №1783370-92-2, 320 мг, 1,52 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (3,2 мл) добавляли (3R)-1-этилпиперидин-3-амин (CAS №1020396-26-2, 240 мг, 1,76 ммоль, 1,16 экв.), а затем триэтиламин (0,240 мл, 1,72 ммоль, 1,14 экв.). Коричневый раствор перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и насыщенным водн. раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (405 мг, выход 90%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 281,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 2: 2-[2-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

Смесь 5-хлор-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин (*пример 14, шаг 1*) (300 мг, 1,02 ммоль, 1 экв.), 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (CAS №2557358-38-8, 430 мг, 1,42 ммоль, 1,4 экв.), карбоната цезия (995 мг, 3,05 ммоль, 3,01 экв.) и XPhos Pd G3 (89 мг, 0,105 ммоль, 0,10 экв.) в 1,4-диоксане (4,0 мл) и воде (1,0 мл) продували аргоном и перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE-HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, градиент 0% - 100% (дихлорметан:метанол:NH₄OH 9:1:0,05) в дихлорметане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали со смесью этилацетат/гептан с получением указанного в заголовке соединения (328 мг, выход 73%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 421,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 15:

3-Метил-2-[2-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенол



Шаг 1: 5-Хлор-N-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин

5 В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 80 мг, 0,379 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане (0,800 мл) добавляли (*3R*)-1-метилпиперидин-3-амин (CAS №1001353-92-9, 51 мг, 0,447 ммоль, 1,18 экв.), а затем триэтиламин (0,061 мл, 0,438 ммоль, 1,16 экв.). Коричневый раствор перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до

10 комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и насыщенным водн. раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и

15 очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (101 мг, выход 95%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 267,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

20 Шаг 2: 3-Метил-2-[2-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенол

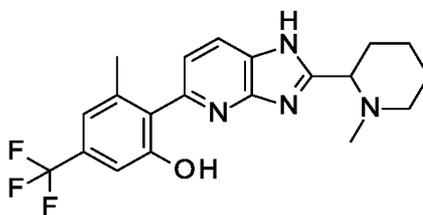
Смесь 5-хлор-N-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин (*пример 15, шаг 1*) (98 мг, 0,349 ммоль, 1,0 экв.), 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (CAS №2557358-38-8, 140 мг, 0,463 ммоль, 1,33 экв.), карбоната цезия (325 мг, 0,997 ммоль, 2,86 экв.) и XPhos Pd G3 (29 мг, 0,034 ммоль, 0,098 экв.) в 1,4-диоксане (1,2 мл) и воде (0,3 мл) продували аргоном и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и солевым раствором. Объединенные водные слои

30 экстрагировали из экстракта смесью дихлорметана/метанола (9:1). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали

под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE-HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 100% (дихлорметан:метанол:NH₄OH 9:1:0,05) в дихлорметане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток
5 растирали со смесью этилацетат/гептан с получением указанного в заголовке соединения (88 мг, 59%) в виде грязно-белого порошка. ЖХ-МС: *m/z* 407,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 16:

10 **(*rac*)-3-Метил-2-(2-(1-метилпиперидин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенол**



15 Шаг 1: (*rac*)-N-(2-Амино-6-бромпиридин-3-ил)-1-метилпиперидин-2-карбоксамид

В раствор (*rac*)-1-метилпиперидин-2-карбоновой кислоты (456,88 мг, 3,19 ммоль, 1 экв.), 6-бромпиридин-2,3-диамина (0,60 г, 3,2 ммоль, 1,0 экв.) и ДИПЭА (1,99 мл, 11,2 ммоль, 3,5 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли Т₃Р (3,05 г, 4,79 ммоль, 1,5 экв., чистота 50% в этилацетате) по каплям при 0°C. Реакционную смесь
20 перемешивали в атмосфере азота при 25°C в течение 2 ч. ЖХ-МС показала, что исходный материал все еще оставался, поэтому другую партию ДИПЭА (1,99 мл, 11,2 ммоль, 3,5 экв.) и Т₃Р (3045,92 мг, 4,79 ммоль, 1,5 экв., чистота 50% в этилацетате) добавляли в смесь при 25°C и перемешивали в атмосфере азота при 50°C в течение еще 2 ч. Реакционную смесь гасили водой (30 мл), экстрагировали
25 этилацетатом (100 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали
30 обращенно-фазовой флэш-хроматографией (CombiFlash в условиях 0,1% NH₄OH водного ацетонитрила) и после лиофилизации получали указанное в заголовке соединение (400 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 313,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 2: (рац)-5-Бром-2-(1-метилпиперидин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

В раствор вышеуказанного (рац)-N-(2-амино-6-бромпиридин-3-ил)-1-метилпиперидин-2-карбоксамида (пример 16, шаг 1) (220 мг, 0,700 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (3 мл) и воде (0,5 мл) добавляли NaOH (290,0 мг, 7,25 ммоль, 10,3 экв.) при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 ч. в атмосфере азота. ЖХ-МС указывала, что большая часть исходного материала все еще оставалась, и другую партию NaOH (100 мг) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение еще 18 ч. Реакционную смесь разводили с помощью 10 мл воды и экстрагировали этилацетатом (100 мл*3). Объединенную органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (метод: Колонка Phenomenex luna C₁₈ 150*40 мм*15 мкм; Условие: вода (0,1% ТФК)-ацетонитрил: Начальное значение В 23 Конечное значение В 53; Время градиента (мин.): 11; 100% В Время удержания (мин.): 2; Расход (мл/мин.): 60) и после лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 48%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ = 7,88 (д., 1H), 7,47 (д., 1H), 4,71 (д., 1H), 3,76 (д., 1H), 3,19-3,12 (м., 1H), 2,69 (с., 3H), 2,54-2,44 (м., 1H), 2,31-2,27 (м., 1H), 2,21-2,01 (м., 3H), 1,79-1,721 (м., 1H).

Шаг 3: (рац)-5-(2-Метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь вышеуказанного (рац)-2-(2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1, 3, 2- диоксаборолана (пример 16, шаг 2) (85,68 мг, 0,270 ммоль, 1 экв.), 5-бром-2-(1-метилпиперидин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (80,0 мг, 0,270 ммоль, 1 экв.) и K₂CO₃ (201,08 мг, 1,9 ммоль, 7 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,800 мл) дегазировали и продували N₂ трижды, а затем Pd(dppf)Cl₂ (66,4 мг, 0,080 ммоль, 0,300 экв.) добавляли в смесь. Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (CombiFlash в условиях 0,1% ТФК водная/ацетонитрил) и препаративной ВЭЖХ (колонка: 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30 мм*3 мкм; условие: вода (0,1% ТФК)-ацетонитрил; Начальное значение В: 36, конечное значение В: 56; Градиент; Время (мин.): 8; 100% В; Время удержания

(мин.): 2; Расход (мл/мин.): 25) и после лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, выход 27%) в виде черного твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 405,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

5 Шаг 4: (rac)-3-Метил-2-(2-(1-метилпиперидин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенол

В раствор вышеуказанного (rac)-5-(2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)-2-(1-метилпиперидин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (пример 16, шаг 3) (20,0 мг, 0,050 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (12 мл) добавляли VBr₃ (2,0 мл, 20,76 ммоль, 419,7 экв.) по каплям при -60°C. Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 2,5 ч. и перемешивали при 25°C в течение еще 0,5 ч. в атмосфере азота. ЖХ-МС показала, что исходный материал все еще оставался, поэтому другую партию VBr₃ (2,0 мл, 20,76 ммоль, 419,7 экв.) добавляли в смесь. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение еще 1 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили охлажденной водой (5 мл) и доводили до pH~8 водным раствором аммиака, а затем концентрировали под пониженным давлением. Остаток растирали с метанолом (10 мл) дважды, фильтрат очищали (CombiFlash в условиях 0,1% ТФК водная/ацетонитрил) и препаративной ВЭЖХ (колонок: 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30 мм*3 мкм; Условие: вода (0,1% ТФК водная)-ацетонитрил; Начальное значение: В 21, Конечное значение: В 51; Время градиента (мин.): 7, 100% В; Время удержания (мин.): 2; Расход (мл/мин.): 25) и после лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (5,89 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 391,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

25 **Пример 17:**

(rac)-3-Метил-2-(2-(пирролидин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенол



30 Шаг 1: (rac)-трет-Бутил-2-((2-амино-6-бромпиридин-3-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилат

В раствор (*rac*)-(*трет*-бутоксикарбонил)пролина (1,0 г, 4,65 ммоль, 1 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли ДИПЭА (1,22 г, 9,29 ммоль, 2 экв.) и 6-бромпиридин-2,3-диамин (874 мг, 4,65 ммоль, 1,0 экв.), затем ТЗР (3,25 г, 5,11 ммоль, 1,1 экв., чистота 50% в этилацетате) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл), а затем экстрагировали этилацетатом (40 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл*2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (CombiFlash 0,1% NH₃.H₂O водная-ацетонитрил) и последующей лиофилизации с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 56%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 387,1 [M+2+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 2: (*rac*)-*трет*-Бутил-2-(5-бром-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

В раствор (*rac*)-*трет*-бутил-2-((2-амино-6-бромпиридин-3-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (500,0 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (5 мл) добавляли раствор NaOH (779 мг, 19,5 ммоль, 15 экв.) в воде (1 мл). Реакцию перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл*3), затем промывали солевым раствором (20 мл*2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (CombiFlash в условиях 0,1% ТФК водная-ацетонитрил) и последующей лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, выход 10%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 367,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 3: (*rac*)-*трет*-Бутил-2-(5-(2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилат

Смесь (*rac*)-*трет*-бутил-2-(5-бром-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата; 2,2,2-трифторуксусной кислоты (80,0 мг, 0,170 ммоль, 1,0 экв.), K₂CO₃ (68,82 мг, 0,500 ммоль, 3 экв.) и 2-(2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (105,1 мг, 0,330 ммоль, 2 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) добавляли в круглодонную колбу и продували азотом трижды, затем Pd(dppf)Cl₂ (36,45 мг, 0,050 ммоль, 0,300

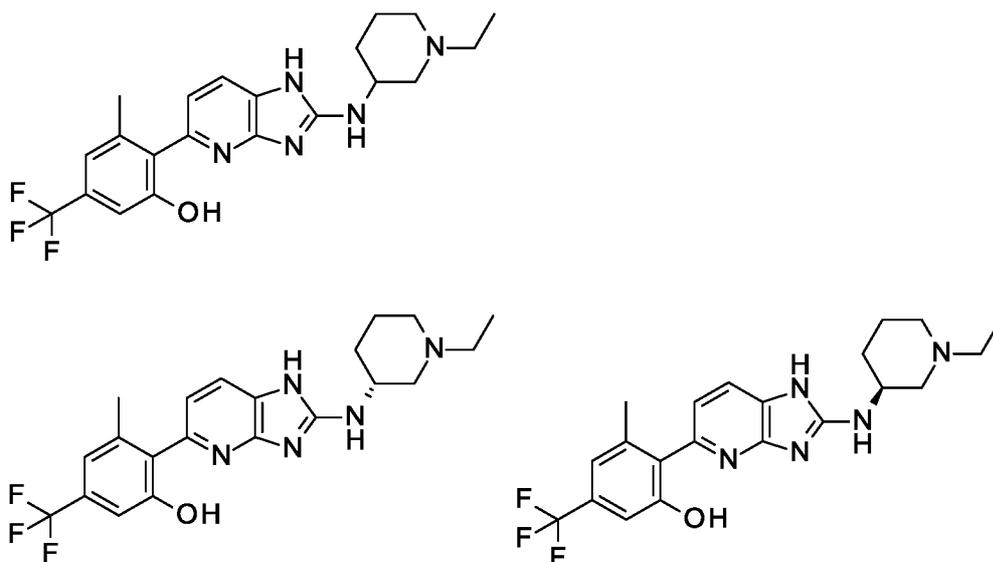
экв.) добавляли в смесь. Смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью силикагелевой колонки (ПЭ: этилацетат = 1:1, Rf = 0,4) с получением указанного в заголовке соединения (79 мг, выход 99,7%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 477,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 4: (рац)-3-Метил-2-(2-(пирролидин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенол

В смесь (рац)-трет-бутил-2-(5-(2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоксилата (50,0 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (1 мл) добавляли ВBr₃ (66,6 мг, 0,270 ммоль, 2,53 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 25°C в течение 10 минут, а затем перемешивали при 25°C в течение еще 50 минут. Реакционную смесь гасили ледяной водой (2 мл) и нейтрализовали с помощью NH₃·H₂O до pH~7. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (CombiFlash в условиях 0,1% ТФК водная-ацетонитрил) и последующей лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения (15,1 мг, выход 39%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 363,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 18, 18А и 18Б:

(рац)-2-[2-[(1-Этил-3-пиперидил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол и соответствующие энантиомеры 18А и 18Б



25 Шаг 1: 5-Бром-2-метилсульфанил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин

В раствор (2-амино-6-бром-3-пиридил)амин (CAS №129012-04-0, 800 мг, 4,25 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (40 мл) в атмосфере аргона добавляли 1,1'-тиокарбонилдиимидазол (CAS №6160-65-2, 917,84 мг, 4,89 ммоль, 1,15 экв.) порциями. Желтый раствор менял цвет на черный после добавления. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХ-МС указывала на обнаружение промежуточного соединения, так что карбонат калия (1,18 г, 514 мкл, 8,51 ммоль, 2,0 экв.) добавляли, а затем метилйодид (307,25 мкл, 4,94 ммоль, 1,16 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. 30 мин. После полного превращения (контроль реакции с помощью ТСХ 1:1 этилацетат/ гексан). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли по каплям ~25 мл воды. Реакционную смесь разводили дополнительным количеством воды (25 мл) и экстрагировали 3 раза этилацетатом (20 мл). Органические слои промывали водой и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток растирали с эфиром с получением указанного в заголовке соединения (618 мг, выход 60%) в виде светло-коричневого порошка. ЖХ-МС: м/з 244,0 [M+H]⁺ (Br), ИЭР пол.

Шаг 2: (рац)-(5-Бром-N-(1-этил-3-пиперидил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин

В запаянной пробирке в смесь вышеуказанного 5-бром-2-метилсульфанил-1H-имидазо[4,5-b]пиридина (пример 18, шаг 1) (200 мг, 0,819 ммоль, 1,0 экв.) добавляли (рац)-(1-этил-3-пиперидил)амин (CAS №6789-94-2, 552,9 мг, 615,7 мкл, 4,1 ммоль, 5,0 экв.). Светло-желтую суспензию перемешивали при 150°C в течение 4 дней и один дополнительный день при 130°C. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 15 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (187 мг, 56%, чистота 80%) в виде вязкого масла. ЖХ-МС: м/з 324,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 3: (рац)-2-[2-[(1-Этил-3-пиперидил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

В раствор вышеуказанного (рац)-(5-бром-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ил)-(1-этил-3-пиперидил)амин (пример 18, шаг 2) (196,8 мг, 0,577 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (3,3 мл) и воде (1,65 мл) добавляли (2-гидрокси-6-метил-4-

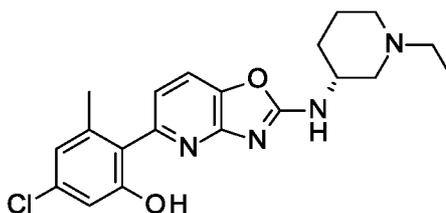
(трифторметил)фенил)бороновую кислоту (314,8 мг, 1,43 ммоль, 2,48 экв.), карбонат калия (559 мг, 4,04 ммоль, 7,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (79,1 мг, 0,097 ммоль, 0,17 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 6 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с помощью ~30 мл этилацетата и ~4 мл полунасыщенного раствора NH₄Cl. Водный слой экстрагировали из экстракта с помощью ~30 мл этилацетата. Органические слои промывали с помощью ~4 мл воды и ~4 мл солевого раствора. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 46%) в виде светло-коричневого порошка. ЖХ-МС: *m/z* 418,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 4: 2-[2-[[*(3R* или *3S)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол и 2-[2-[[*(3S* или *3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

Вышеуказанный (*пример 18, шаг 3*) (*rac*)-2-[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол разделяли хиральной СФХ (колонка: chiral cellulose C4, 5 мкм, 250 x 20 мм), элюент: метанол 35% + 0,2% диэтиламина) с получением двух энантиомеров **примера 18А** (первое элюирование, *R_t* = 2,90 мин., оптическое вращение (в MeOH, 20°C): +19,44°) (33,0 мг, выход 27%, чистота 90%, содержит диэтиламин) в виде белого порошка; *m/z* 418,4 [M+H]⁺, ИЭР пол., и **примера 18Б** (второе элюирование, *R_t* = 4,12 мин.) (28,0 мг, выход 25%) в виде белого порошка. ЖХ-МС: *m/z* 418,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 19:

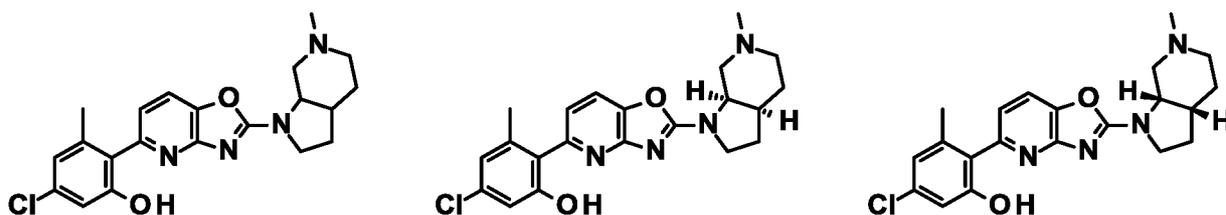
5-Хлор-2-[2-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол



Смесь 5-хлор-*N*-[(3*R*)-1-этило-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин (пример 14, шаг 1) (450 мг, 1,52 ммоль, 1,00 экв.), (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (CAS №1207961-50-9, 480 мг, 2,58 ммоль, 1,69 экв.), карбоната калия (1,01 г, 7,31 ммоль, 4,80 экв.) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(ii) дихлорида-дихлорметана (189 мг, 0,23 ммоль, 0,15 экв.) в 1,4-диоксане (9,0 мл) и воде (4,5 мл) продували аргоном и перемешивали при 95°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и полунасыщенным водным раствором NH₄Cl. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 40 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (414 мг, выход 67%) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 387,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 20, 20А и 20Б:

(*рац*)-5-Хлор-3-метил-2-[2-(6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол и энантимеры 20А и 20Б.



Шаг 1: (*рац*)-5-Хлор-2-(6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин

В запаянной пробирке триэтиламин (374 мг, 515 мкл, 3,69 ммоль, 3,0 экв.) добавляли при перемешивании при к.т. в смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 260 мг, 1,23 ммоль, 1,0 экв.) и 6-метилоктагидро-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридина (CAS №1443980-22-0, 224 мг, 1,6 ммоль, 1,3 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) и *N*-метил-2-пирролидиноне (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 2 часов. Затем темно-коричневую реакционную смесь

нагревали при 150°C в течение 20 часов. Черную реакционную смесь охлаждали до к.т. и дважды экстрагировали этилацетатом : tBME (об./об.) 1:1 (2 x 50 мл). Органические слои промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл). Водные слои экстрагировали из экстракта с помощью этилацетата : tBME (об./об.) 1:1 (50

5 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт абсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (12 г SiO₂; градиент 0%-10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (313 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 293,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

10

Шаг 2: (rac)-5-Хлор-3-метил-2-[2-(6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол

5-Хлор-2-(6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин (112 мг, 0,379 ммоль, 1,0 экв.) и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (141,2 мг, 0,757 ммоль, 2,00 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1,5 мл). Затем карбонат калия (235,6 мг, 1,7 ммоль, 4,5 экв.) добавляли при к.т. Оранжевую реакционную смесь продували аргоном и добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(ii) дихлорида-дихлорметана (61,9 мг, 0,076 ммоль, 0,2 экв.). Пробирку герметизировали и перемешивали при

15 100°C в течение 20 ч. Затем реакцию охлаждали до к.т. и добавляли (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (70,6 мг, 0,379 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и воде (0,750 мл), с последующим добавлением карбоната калия (235,6 мг, 1,7 ммоль, 4,5 экв.). Темно-красную реакционную смесь продували аргоном и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(ii) дихлорида-

20 дихлорметана (30,9 мг, 0,038 ммоль, 0,1 экв.) добавляли при перемешивании. Пробирку запаивали, и перемешивание при 110°C продолжали в течение 6 ч. Затем реакционную смесь экстрагировали дважды с помощью ДХМ (2x 100 мл) и водн. раствора хлорида аммония (50 мл). Органические слои промывали водой (50 мл) и солевым раствором (50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над

30 сульфатом натрия, фильтровали, и растворитель выпаривали под пониженным давлением. Неочищенный продукт абсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (SiO₂; 0%-30% дихлорметан:метанол:NH₄OH (об./об.) 110:10:1 в дихлорметане), с последующей дополнительной очисткой препаративной ВЭЖХ в указанное в заголовке соединение (30,2 мг, выход 18%) в

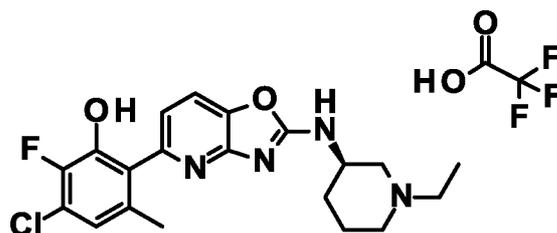
35 виде белого порошка. ЖХ-МС: м/з 397,1 [M-H]⁻, ИЭР отр.

Шаг 3: 2-[2-[(3aR,7aS или 3aS,7aR)-6-Метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенол и 2-[2-[(3aS,7aR или 3aR,7aS)-6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенол

5 Вышеуказанный (*rac*)-5-хлор-3-метил-2-[2-(6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло-[2,3-с]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенол (пример 20, шаг 2) отделяли хиральной СФХ (колонка: Хиральная колонка II, 5 мкм, 250 x 20 мм), элюент: метанол 25% + 0,2% диэтиламина) с получением двух
10 энантиомеров примера **20А** (8 мг, выход 41%, первое элюирование, Rt = 1,46 мин.) в виде светло-коричневой пены; м/з 399,2 [M+H]⁺, ИЭР пол., и примера **20Б** (8 мг, выход 41%, второе элюирование, Rt = 2,26 мин.) м/з 399,2 [M+H]⁺, ИЭР пол., в виде светло-коричневой пены.

Пример 21:

15 **5-Хлор-2-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-6-фтор-3-метилфенола соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты**



Шаг А: 2-(3-Хлор-2-фтор-5-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

20 В раствор 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (4391,3 мг, 17,3 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (50 мл) добавляли 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-бипиридин (139,2 мг, 0,52 ммоль, 0,03 экв.) и димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия(I) (229,25 мг, 0,35 ммоль, 0,02 экв.), затем добавляли 2-хлор-1-фтор-4-метилбензол (2500,0 мг, 17,29 ммоль, 1,0 экв.).
25 Вышеуказанную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разводили водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении.
30 Остаток очищали очищали колонкой с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (4,5

г, выход 96%) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,50 (д.д., 1H), 7,36 (д.д., 1H), 2,27 (с., 3H), 1,29 (с., 12H).

Шаг Б: 3-Хлор-2-фтор-5-метилфенол

5 В раствор 2-(3-хлор-2-фтор-5-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (4,50 г, 16,6 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (50 мл) медленно капали H_2O_2 (9,43 г, 83,17 ммоль, 5,0 экв.) при 0°C , затем перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Вышеуказанный реакционный раствор разводили водой (50 мл), затем добавляли $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (16 г, 83 ммоль), перемешивали при 20°C , в течение 20 мин.,
10 экстрагировали этилацетатом (100 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = от 1:0 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (2500
15 мг, выход 84%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,19 (ш.с., 1H), 6,77-6,68 (м., 2H), 2,18 (с., 3H).

Шаг В: 3-Хлор-2-фтор-6-йод-5-метилфенол

В раствор 3-хлор-2-фтор-5-метилфенола (1,50 г, 9,34 ммоль, 1,0 экв.) в
20 толуоле (30 мл) порциями добавляли NaN (934,2 мг, 23,35 ммоль, чистота 60% в минеральном масле, 2,5 экв.) при 0°C , затем перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа, затем йод (2,13 г, 8,41 ммоль, 0,9 экв.) медленно порциями добавляли при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Вышеуказанную реакционную смесь гасили разбавленной соляной кислотой (100
25 мл, 1 М водный раствор) при 0°C , экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир: этилацетат = от 1:0 до 10:1) с
30 получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, выход 41%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: м/з 284,8 [M-H] $^-$, ИЭР отр.

Шаг Г: 1-Хлор-2-фтор-4-йод-3-метокси-5-метилбензол

В раствор 3-хлор-2-фтор-6-йод-5-метилфенола (1,0 г, 3,49 ммоль, 1,0 экв.) в
35 ДМФ (5 мл) добавляли K_2CO_3 (1206,06 мг, 8,73 ммоль, 2,5 экв.), затем MeI (0,43

мл, 6,98 ммоль, 2,0 экв.) капали при 0°C, затем перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Вышеуказанный реакционный раствор разводили водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл × 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 10:1) в указанное в заголовке соединение (700,0 мг, выход 67%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,08 (д.д., 1H), 3,95 (д., 3H), 2,42 (с., 3H).

10

Шаг Д: 2-(4-Хлор-3-фтор-2-метокси-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

В раствор 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (557,3 мг, 3,0 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (12 мл) добавляли 1-хлор-2-фтор-4-йод-3-метокси-5-метилбензол (600,0 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.), а затем *n*-BuLi (1,5 мл, 3,75 ммоль, 2,5 М в гексане, 1,88 экв.) капали при -70°C, затем перемешивали при -70°C в течение 0,5 часа в атмосфере N₂. Вышеуказанный реакционный раствор гасили насыщенным хлоридом аммония (100 мл) при 0°C, экстрагировали этилацетатом (50 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (400,0 мг, выход 67%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 6,89 (д., 1H), 3,91 (д., 3H), 2,30 (с., 3H), 1,39 (с., 12H).

25

Шаг Е: (4-Хлор-3-фтор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновая кислота

В раствор 2-(4-хлор-3-фтор-2-метокси-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (150,0 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) по каплям добавляли BBr₃ (0,5 мл, 4,99 ммоль, 10,0 экв.) в атмосфере N₂ при -60°C, а затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в 10 мл воды при 0°C. рН доводили до 8 с помощью 1М раствора NaOH, и смесь затем промывали этилацетатом (10 мл × 3), затем водную фазу подкисляли с помощью 1 н раствора HCl до рН = 4, экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (50 мл), сушили

35

над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением (4-хлор-3-фтор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (40 мг, выход 39%) в виде желтого масла. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ 6,73 (д., 1H), 2,17 (с., 3H).

5

Шаг Ж: 5-Бром-2-метилсульфанилоксазоло[4,5-*b*]пиридин

1,1'-Тиокарбонилдиимидазол (5,42 г, 30,42 ммоль, 1,15 экв.) добавляли порциями в перемешанный раствор 2-амино-6-бромпиридин-3-ола (CAS №934758-27-7, 5,0 г, 26,45 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (100 мл) при к.т. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 16 ч. Карбонат калия (7,31 г, 52,91 ммоль, 2,0 экв.), а затем йодметан (1,9 мл, 30,52 ммоль, 1,15 экв.) затем добавляли и реакцию перемешивали в течение еще 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили медленным добавлением воды (70 мл), в ходе чего образовывался осадок. Реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали водой. Продукт растворяли в MeCN и концентрировали *под вакуумом*, после чего продукт сушили в вакуумной печи в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (4,89 г, выход 68%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 244,9/246,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

20 Шаг И: 5-Бром-N-[(3*R*)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин

Триэтиламин (3,3 мл, 23,7 ммоль, 5,0 экв.), (3*R*)-1-этилпиперидин-3-амина дигидрохлорид (1,9 г, 9,47 ммоль, 2,0 экв.) и 5-бром-2-метилсульфанилоксазоло[4,5-*b*]пиридин (CAS №1149384-63-3, 1,16 г, 4,73 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в диоксане (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью фазового разделителя и концентрировали *под вакуумом*. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, 40 г, 0-10% (0,7 н NH_3 в MeOH)/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (1,61 г, выход 91%) в виде коричневого полутвердого вещества. ЖХ-МС: м/з 325,2/327,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

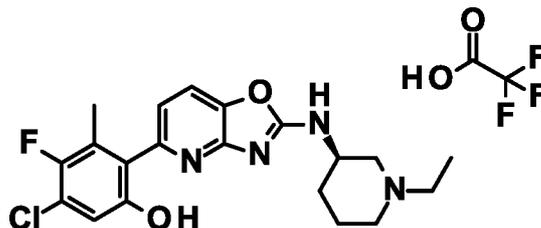
30 Шаг К: 5-Хлор-2-[2-[(3*R*)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-6-фтор-3-метилфенола соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты

35

В раствор (4-хлор-3-фтор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (40 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) добавляли 5-бром-*N*-[(3*R*)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин 2,2,2-трифторуксусную кислоту (68,77 мг, 0,16 ммоль, 0,8 экв.), K₂CO₃ (67,6 мг, 0,49 ммоль, 2,5 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (28,64 мг, 0,04 ммоль, 0,2 экв.), затем перемешивали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Вышеуказанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разводили ацетонитрилом (5 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой хроматографией (0,1% ТФК, вода-MeCN), затем растворитель удаляли лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения (13,9 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 404,9 [M-H]⁻, ИЭР отр.

Пример 22:

15 **5-Хлор-2-[2-[(3*R*)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-4-фтор-3-метилфенола соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты**



Шаг А: 6-Бром-4-хлор-3-фтор-2-метиланилин

20 В раствор 4-хлор-3-фтор-2-метиланилина (4,50 г, 28,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (100 мл) добавляли NBS (6,02 г, 33,8 ммоль, 1,2 экв.) в одну порцию. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Смесь разводили с помощью 50 мл воды, экстрагировали этилацетатом (40 мл*3), объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали на колонке с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (5,00 г, выход 74%) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 238,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

30 Шаг Б: 4-Хлор-3-фтор-6-метокси-2-метиланилин

В раствор 6-бром-4-хлор-3-фтор-2-метиланилина (3,00 г, 12,6 ммоль, 1,0 экв.) и CuI (2,38 г, 12,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (60 мл) медленно добавляли NaOMe (9,06 г, 50,32 ммоль, 4,0 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при 120°C в течение 3 часов. Вышеуказанную реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли насыщенный хлорид аммония (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (200 мл*3). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали с помощью колонки на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 20:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (900 мг, выход 38%) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 190,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Шаг В: 2-Бром-5-хлор-4-фтор-1-метокси-3-метилбензол

В раствор 4-хлор-3-фтор-6-метокси-2-метиланилина (250,0 мг, 1,32 ммоль, 1,0 экв.), CuBr (37,83 мг, 0,26 ммоль, 0,2 экв.) и CuBr₂ (294,5 мг, 1,32 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (5 мл) медленно добавляли *трет*-бутилнитрит (314 мкл, 2,64 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Вышеуказанную реакционную смесь разводили водой (20 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл*3), затем объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (150,0 мг, выход 45%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 7,23 (д., 1H), 3,86 (с., 3H), 2,32 (д., 3H).

Шаг Г: 2-(4-Хлор-3-фтор-6-метокси-2-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

В раствор 2-бром-5-хлор-4-фтор-1-метокси-3-метилбензола (50,0 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (91,8 мг, 0,49 ммоль, 2,5 экв.), затем *n*-BuLi (0,12 мл, 0,3 ммоль, 2,5 экв.) в гексане, 1,5 экв.) капали при -70°C, затем перемешивали при -70°C в течение 1 часа. Вышеуказанный реакционный раствор гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) при 0°C, экстрагировали этилацетатом (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили

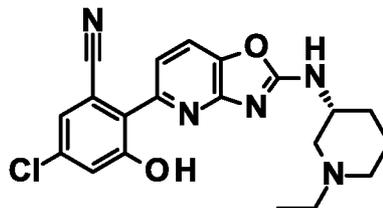
над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ТСХ (петролейный эфир:этилацетат = 20:1, Rf = 0,4) с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг, выход 67%) в виде белого твердого вещества. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CDCl_3) δ 6,66 (д., 1H), 3,73 (с., 3H), 2,28 (д., 3H), 1,41 (с., 12H).

Шаг Д: (R)-5-(4-Хлор-3-фтор-6-метокси-2-метилфенил)-N-(1-этилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин

10 В раствор 2-(4-хлор-3-фтор-6-метокси-2-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (30,0 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли (R)-6-бром-N-(1-этилпиперидин-3-ил)-3H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-амин (43,8 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.), CsF (37,9 мг, 0,25 ммоль, 2,5 экв.) и Xphos Pd G3 (16,92 мг, 0,02 ммоль, 0,2 экв.), затем вышеуказанную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 часа в атмосфере N_2 . Вышеуказанный реакционный раствор разводили водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл*3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали 15 посредством препаративной ТСХ (дихлорметан:метанол = 10:1, Rf = 0,1) с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг, выход 63%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: м/з 419,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

25 Шаг Е: 5-Хлор-2-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-4-фтор-3-метилфенола соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты

30 В раствор (R)-5-(4-хлор-3-фтор-6-метокси-2-метилфенил)-N-(1-этилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амина (30,0 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (1 мл) добавляли VBr_3 (178,8 мг, 0,72 ммоль, 10,0 экв.) при -20°C, затем перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Вышеуказанную реакционную смесь гасили водой (0,5 мл) при 0°C, разводили метанолом (1 мл), затем рН доводили до приблизительно 7 гидроксидом аммония, затем очищали обращенно-фазовой хроматографией (C18, 0,1% ТФК, вода-АЦН), затем растворитель удаляли лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения (10,6 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 405,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

Пример 23:**5-Хлор-2-[2-[(3*R*)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидроксибензонитрил**5 Шаг А: 2-Бром-5-хлор-3-гидроксибензонитрил

N-бромсукцинимид (3,60 г, 20,2 ммоль, 1,04 экв.) добавляли порциями в перемешанный раствор 3-хлор-5-гидроксибензонитрила (CAS №473923-97-6, 3,0 г, 19,5 ммоль, 1,0 экв.) и диизопропиламина (1,0 мл, 7,14 ммоль, 0,37 экв.) в ДХМ (50 мл) при 0°C, и реакции позволяли вернуться к к.т. и перемешивали в течение 3 10 дней. Растворитель концентрировали *под вакуумом* и неочищенный материал очищали колоночной хроматографией (силикагель, 330 г, ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (738 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 229,9 [М-Н]⁺, ИЭР отр.

15 Шаг Б: 2-Бром-5-хлор-3-метоксибензонитрил

Карбонат калия (875,0 мг, 6,33 ммоль, 2,02 экв.) добавляли в перемешанный раствор 2-бром-5-хлор-3-гидроксибензонитрила (730,0 мг, 3,14 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (8 мл) при к.т. и реакцию перемешивали в течение 5 мин. Йодметан (300,0 мкл, 4,82 ммоль, 1,53 экв.) затем добавляли и реакцию перемешивали в течение 20 еще 16 ч. Реакцию концентрировали *под вакуумом*, затем разводили с помощью ДХМ (50 мл) и воды (50 мл). Органический слой отделяли и водную часть снова экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили с помощью MgSO₄ и концентрировали *под вакуумом* с получением 25 указанного в заголовке соединения (752,0 мг, выход 92%) в виде белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. Согласно ЖХ-МС не наблюдалось *m/z*. ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,72 (д., 1H), 7,57 (д., 1H), 3,95 (с., 3H).

30 Шаг В: 5-Хлор-3-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

Комплекс хлорида изопропилмагния-LiCl (1,3 М раствор) (5,85 мл, 7,61 ммоль, 2,5 экв.) добавляли по каплям в перемешанный раствор 2-бром-5-хлор-3-метоксибензонитрила (750,0 мг, 3,04 ммоль, 1,0 экв.) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (3,1 мл, 15,21 ммоль, 5,0 экв.) в ТГФ (30 мл) при 5 0°C. Реакции позволяли вернуться к к.т. и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали *под вакуумом*, затем разводили водой (100 мл) и ДХМ (100 мл) и органический слой отделяли. Водный слой снова экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 100 мл) и объединенные органические слои промывали водой (2 x 100 мл) и солевым раствором (100 мл), затем сушили с 10 помощью MgSO₄ и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в заголовке соединения (914,6 мг, выход 72%) в виде светло-желтого восковидного твердого вещества. ЖХ-МС м/з 210,2 [M-BPin]⁻, ИЭР отр.

Шаг Г: 5-Хлор-2-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-
15 b]пиридин-5-ил]-3-метоксибензонитрил

Смесь 5-бром-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин (пример 21, шаг И) (200 мг, 0,62 ммоль, 0,96 экв.), 5-хлор-3-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (250,0 мг, 0,64 ммоль, 1,0 экв.), карбоната цезия (620,0 мг, 1,9 ммоль, 2,98 экв.) и Xphos Pd G3 (55,0 мг, 0,06 20 ммоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (4,5 мл) и воде (0,5 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин., затем нагревали до 90°C в течение 1 ч. Реакции позволяли остыть до к.т., концентрировали и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (40 г, 0-10% MeOH (0,7M NH₃)/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (131 мг, выход 17%) в виде светло-желтого твердого 25 вещества. ЖХ-МС м/з 412,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

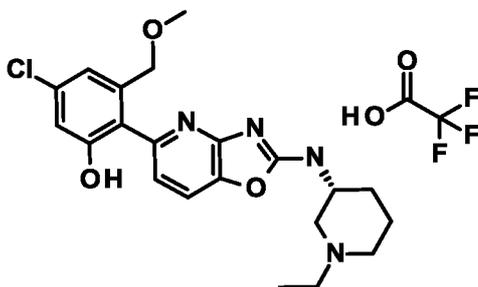
Шаг Д: 5-Хлор-2-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-
b]пиридин-5-ил]-3-гидроксибензонитрил

ВВг₃ (1М в ДХМ) (0,98 мл, 0,98 ммоль, 10,23 экв.) добавляли по каплям в 30 перемешанный раствор 5-хлор-2-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метоксибензонитрила (131,0 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) и йодида тетрабутиламмония (123,34 мг, 0,33 ммоль, 3,5 экв.) в ДХМ (5 мл) при 0°C и реакции позволяли вернуться к к.т. Через 24 ч. реакцию охлаждали до 0°C и добавляли дополнительный эквивалент ВВг₃ (1М в ДХМ) (0,98 мл, 0,98 ммоль, 35 10,23 экв.). Реакции позволяли вернуться к к.т., затем перемешивали в течение еще

24 ч. Реакцию гасили добавлением по каплям в перемешанный раствор NH_3 в MeOH (100 мл, 7М) при 0°C . Растворитель концентрировали *под вакуумом*, и полученный остаток отбирали в ДХМ (20 мл) и воде (20 мл). Водную фазу доводили до $\sim\text{pH}$ 12 водным NaOH (2М) и органическую фазу отделяли. Водную фазу снова экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили с помощью MgSO_4 , концентрировали *под вакуумом* и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (картридж 40 г, 0-5% MeOH (7М NH_3)/ДХМ). Продукт отбирали в ДХМ (5 мл) и промывали водой (5 x 5 мл), затем сушили путем пропускания через фазовый разделитель и концентрировали *под вакуумом* с получением указанного в заголовке соединения (5,0 мг, выход 12%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 398,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол., m/z 396,2 $[\text{M}-\text{H}]^-$, ИЭР отр.

Пример 24:

15 **5-Хлор-2-[2-[[**(3R)**-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-(метоксиметил)фенола соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты**



20 Шаг А: 5-Хлор-3-гидрокси-2-йодбензальдегид

В смесь 3-хлор-5-гидроксибензальдегида (7,5 г, 47,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (80 мл) добавляли NaN (2299,3 мг, 95,8 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C в атмосфере N_2 , перемешивали в течение 30 мин., затем I_2 (12157,98 мг, 47,9 ммоль, 1,0 экв.) добавляли порциями и перемешивали в течение 15,5 часов при 25°C . Смесь выливали в воду (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Затем смесь очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1) и очищали препаративной ВЭЖХ ($\text{NH}_3\text{-H}_2\text{O}$) и лиофилизировали с получением 5-хлор-3-гидрокси-2-

йодбензальдегида (1300 мг, выход 10%) в виде светло-зеленого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,45-11,27 (м., 1H), 10,03-9,98 (м., 1H), 7,21-7,19 (м., 1H), 7,17-7,14 (м., 1H)

Шаг Б: 5-Хлор-2-йод-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензальдегид

5 Смесь Cs_2CO_3 (2249,34 мг, 6,9 ммоль, 1,5 экв.) и 5-хлор-3-гидрокси- 2-йодбензальдегида (1300,0 мг, 4,6 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (2 мл) дегазировали и продували с помощью N_2 трижды и перемешивали в течение 30 мин. Затем SEMCl (1150,97 мг, 6,9 ммоль, 1,5 экв.) добавляли в смесь в одну порцию. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (50 мл) и
10 экстрагировали этилацетатом (40 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (1200 мг, выход 63%) в виде
15 желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,02 (с., 1H), 7,48 (д., 1H), 7,38 (д., 1H), 5,46 (с., 2H), 3,79-3,73 (м., 2H), 0,92-0,88 (м., 2H), -0,04 (с., 9H).

Шаг В: [5-Хлор-2-йод-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)фенил]метанол

Боргидрид натрия (132,0 мг, 3,49 ммоль, 1,2 экв.) добавляли небольшими порциями в раствор 5-хлор-2-йод-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензальдегида (1200,0 мг, 2,91 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (12 мл) и воде (1,2 мл). Смесь
20 перемешивали при 25°C в течение 3 часов и затем разводили водой (20 мл). Смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл \times 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением [5-хлор-2-йод-3-(2-
25 триметилсилилэтоксиметокси)фенил]метанола (870 мг, выход 72%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,13 (д., 1H), 7,09 (д., 1H), 5,59 (т., 1H), 5,36 (с., 2H), 4,40 (д., 2H), 4,03 (кв., 1H), 3,74 (т., 2H), 1,99 (с., 2H), 1,17 (т., 2H), 0,88 (т., 2H), -0,04 (с., 9H).

30 Шаг Г: 2-[[5-Хлор-2-йод-3-(метоксиметил)фенокси]метокси]этилтриметилсилан

В смесь [5-хлор-2-йод-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)фенил]метанола (870,0 мг, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) и NaH (60,41 мг, 2,52 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (8 мл) добавляли MeI (0,13 мл, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) за одну порцию в атмосфере N_2 при
35 25°C и перемешивали в течение 5 ч. Смесь выливали в воду (30 мл) и

экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 0/1 до 5/1), концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 89%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,11 (д., 1H), 7,07 (д., 1H), 5,32 (с., 2H), 4,86 (с., 7H), 4,44 (с., 2H), 3,81 (т., 2H), 3,47 (с., 3H), 0,94 (т., J = 8,0 Гц, 2H), 0,01 (с., 9H).

10 Шаг Д: 2-[[5-Хлор-3-(метоксиметил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]метокси]этилтриметилсилан

В раствор 2-[[5-хлор-2-йод-3-(метоксиметил)фенокси]метокси]этилтриметилсилана (800,0 мг, 1,87 ммоль, 1,0 экв.) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (624,87 мг, 3,36 ммоль, 1,8 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли nBuLi (1,12 мл, 2,8 ммоль, 1,5 экв.) по каплям в течение 10 мин. в атмосфере N₂, перемешивали при -60°C в течение 30 мин. Смесь выливали в раствор NH₄Cl (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ (ПЭ/ЭА 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, выход 33%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,02 (д., 1H), 6,93 (с., 1H), 5,22 (с., 2H), 4,43 (с., 2H), 3,84-3,74 (м., 2H), 3,30 (с., 3H), 1,37 (с., 12H), 0,98-0,92 (м., 2H), 0,00 (с., 9H).

25 Шаг Е: 5-Хлор-3-(метоксиметил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол

Раствор 2-[[5-хлор-3-(метоксиметил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]метокси]этилтриметилсилана (65,0 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) и ТФК (0,5 мл) в ДХМ (0,25 мл) перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали с помощью ЭА (10 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 0/1 до 1/0) с получением указанного в заголовке

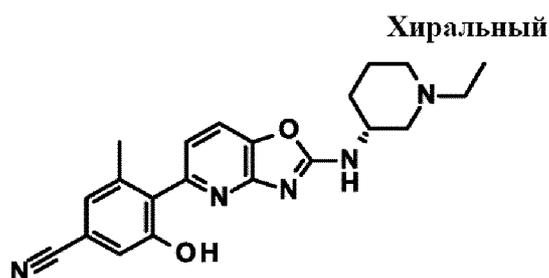
соединения (45,0 мг, выход 99%) в виде бесцветного масла. $^1\text{H-NMR}$ (400 МГц, CD_3OD) δ 6,71 (д., 1H), 6,67 (д., 1H), 4,38 (с., 2H), 3,38 (с., 3H), 1,20 (с., 12H).

Шаг Ж: 5-Хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-(метоксиметил)фенола соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты

5 Смесь K_2CO_3 (23,14 мг, 0,17 ммоль, 2,5 экв.), 5-хлор-3-(метоксиметил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (20,0 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) и 5-бром-N-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин 2,2,2-трифторуксусной кислоты (38,3 мг, 0,09 ммоль, 1,3 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,200 мл) дегазировали и продували N_2 трижды и XphosPdG3 (5,63 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) добавляли в смесь. Смесь нагревали под микроволновым излучением при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (0,1% ТФК) и препаративной ВЭЖХ (колонка для метода: 3_Phenomenex Luna C_{18} 75×30 мм \times 3 мкм Условие вода(ТФК)-CAN; начальное значение В: 16; конечное значение В: 46; 15 Время градиента (мин.): 8 100% В; Время удержания (мин.): 2; Расход (мл/мин.): 25; Впрыски 1 ВЭЖХ 99), после лиофилизации указанное в заголовке соединение (соль ТФК) (10,95 мг, выход 31%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 417,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

20 Пример 25:

4-[2-[[3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил



25 Шаг А: 4-Амино-3-метокси-5-метилбензонитрил

Параллельно проводили работу с двумя партиями. В раствор 4-бром-2-метокси-6-метиланилина (25,0 г, 115 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (250 мл) добавляли $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (13,5 г, 115 ммоль, 7,34 мл, 1,00 экв.) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (66,8 г, 57,8 ммоль, 0,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь вливали в H_2O (1,50 л) и экстрагировали этилацетатом (1,00 л \times 3).

Органическую фазу промывали солевым раствором (1,00 л x 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением остатка, который очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (28,0 г, выход 75%) в виде желтого твердого вещества.

Шаг Б: 4-Бром-3-метокси-5-метилбензонитрил

В раствор CuBr (46,4 г, 323 ммоль, 9,86 мл, 1,50 экв.) в MeCN (180 мл) добавляли $t\text{-BuONO}$ (33,3 г, 323 ммоль, 38,5 мл, 1,50 экв.) и перемешивали при 65°C. Затем добавляли раствор 4-амино-3-метокси-5-метилбензонитрила (35,0 г, 215 ммоль, 1,00 экв.) в MeCN (180 мл) при 65°C. Смесь перемешивали при 65°C в течение 3,5 ч. После охлаждения до к.т., насыщ. водн. Na_2SO_3 (400 мл) и насыщ. водн. NH_4Cl (200 мл) добавляли в смесь и экстрагировали этилацетатом (500 мл x 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (500 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 0/1, $R_f = 0,75$) с получением указанного в заголовке соединения (20,7 г, выход 42%) в виде белого твердого вещества.

Шаг В: 3-Метокси-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрил

В раствор 4-бром-3-метокси-5-метилбензонитрила (18,0 г, 79,6 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (180 мл) добавляли B_2Pin_2 (30,3 г, 119 ммоль, 1,50 экв.) и AcOK (35,1 г, 358 ммоль, 4,50 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 ч. и добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (13,0 г, 15,9 ммоль, 0,20 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. После охлаждения до к.т. смесь фильтровали диатомитовой землей, разбавляли с помощью H_2O (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (800 мл x 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (800 мл x 3), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 1/1, $R_f = 0,30$) с получением указанного в заголовке соединения (18,0 г, выход 83%) в виде белого твердого вещества.

Шаг Г: (4-Циано-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновая кислота

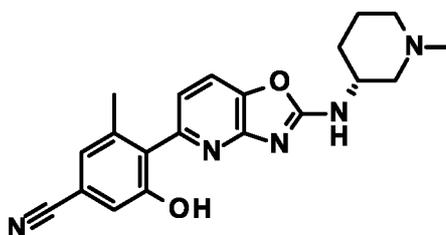
Раствор 3-метокси-5-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензонитрила (17,0 г, 96,0 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (170 мл) охлаждали до 0°C и ВВг₃ (38,9 г, 155 ммоль, 2,50 экв.) добавляли по каплям при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Смесь выливали в Н₂О (200 мл), 5 фильтровали, и осадок собирали и растирали с этилацетатом (20 мл) с получением указанного в заголовке соединения (4,67 г, выход 42%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 178,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

10 Шаг Д: 4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил

Вышеуказанный (5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амин (241 мг, 858,4 мкмоль, 1,0 экв.), вышеуказанная (4-циано-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновая кислота (*пример 25, шаг Г*) (280,71 мг, 1,46 ммоль, 1,7 экв.) и карбонат цезия (839,07 мг, 2,58 ммоль, 3,0 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (5,9 мл) и воде (1,48 мл). Затем аргон барботировали через смесь в течение 2 мин. с последующим добавлением катализатора метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(ii) (XPhos Pd G3) (108,99 мг, 128,76 мкмоль, 0,15 экв.). Запаянную пробирку перемешивали при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до к.т. 20 реакцию смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 80 мл) и полунасыщенным водн. раствором хлорида аммония (80 мл). Органические слои промывали водой (80 мл) и солевым раствором (80 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂; 0-50% этилацетата в 25 гептане; затем этилацетат : метанол 9:1 (об./об.) с последующей кристаллизацией с этилацетатом/гептаном с получением указанного в заголовке соединения (135 мг, выход 41%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: 378,2 [M+H]⁺, ЭРИ пол.

30 **Пример 26:**

3-Гидрокси-5-метил-4-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрил

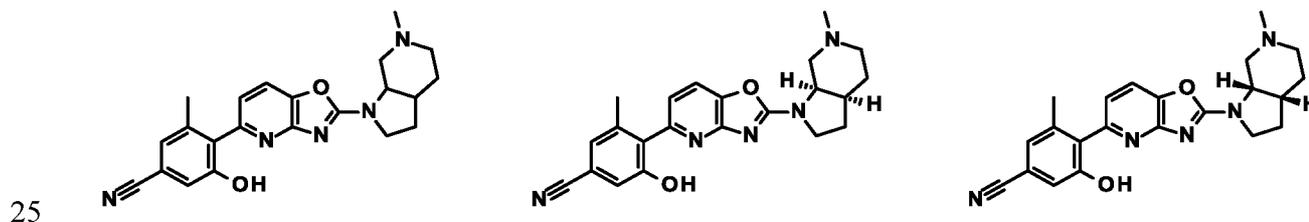


Шаг 1: 3-Гидрокси-5-метил-4-[2-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]бензонитрил

Вышеуказанный 5-хлор-*N*-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин (*пример 15, шаг 1*) (112 мг, 0,420 ммоль, 1,0 экв.), (4-циано-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (*пример 25, шаг I*) (137,3 мг, 0,71 ммоль, 1,7 экв.) и карбонат калия (261,2 мг, 1,9 ммоль, 4,5 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1,5 мл). Затем аргон барботировали через смесь в течение 2 мин. с последующим добавлением катализатора, комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(ii)дихлорид-дихлорметан (51,4 мг, 0,063 ммоль, 0,15 экв.). Запаянную пробирку перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл) и полунасыщенным водн. раствором хлорида аммония (30 мл). Органические слои промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂; 0-50% этилацетата в гептане; затем этилацетат : метанол 9:1 (об./об.) с последующей кристаллизацией с этилацетатом/гептаном с получением указанного в заголовке соединения (51 мг, выход 32%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: 364,2 [M+H]⁺, ЭРИ пол.

Пример 27, 27а и 27б:

***(рац)*-3-Гидрокси-5-метил-4-[2-(6-метил-3,3*a*,4,5,7,7*a*-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]бензонитрил и соответствующие энантиомеры 27А и 27Б**



Шаг 1: 5-Хлор-2-(6-метил-3,3*a*,4,5,7,7*a*-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин

В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 260 мг, 1,23 ммоль, 1,00 экв.) и 6-метил-1,2,3,3*a*,4,5,7,7*a*-октагидропирроло[2,3-*c*]пиридина (CAS №1443980-22-0, 224 мг, 1,60 ммоль, 1,30 экв.) в 1,4-диоксане (4,0 мл) и *N*-метил-2-пирролидиноне (2,0 мл) добавляли триэтиламин (374 мг, 0,515 мл, 3,69 ммоль, 3,00 экв.). Реакционную смесь нагревали при 120°C и перемешивали в течение 2 часов и при 150°C в течение 20 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали смесью этилацетат:МТБЭ (1:1) и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта смесью этилацетат:МТБЭ (1:1). Органические слои промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт абсорбировали на ISOLUTE НМ-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (313 мг, выход 86%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 293,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 2: (рац)-3-Гидрокси-5-метил-4-[2-(6-метил-3,3*a*,4,5,7,7*a*-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]бензонитрил

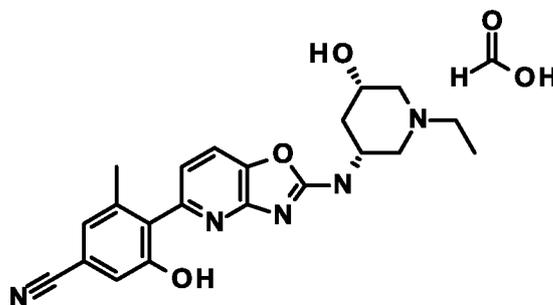
В смесь 5-хлор-2-(6-метил-3,3*a*,4,5,7,7*a*-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (*пример 20, шаг 1*) (160 мг, 0,54 ммоль, 1,00 экв.) и (4-циано-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (*пример 25, шаг Г*) (208 мг, 1,08 ммоль, 2,00 экв.) в 1,4-диоксане (6,0 мл) и воде (3,0 мл) добавляли при перемешивании карбонат калия (359 мг, 2,60 ммоль, 4,80 экв.) при комнатной температуре. Аргон барботировали через реакционную смесь в течение трех минут. Затем комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(ii) дихлорида-дихлорметана (88 мг, 0,11 ммоль, 0,20 экв.) добавляли при перемешивании при комнатной температуре. Пробирку запаивали и нагревали при 100°C в течение 20 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и полунасыщенным водным раствором NH₄Cl. Органические слои промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE НМ-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 40 г, градиент от 0% до 100% (дихлорметан:метанол:NH₄OH 110:10:1) в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 43%, чистота 90%) в виде темно-коричневой пены. ЖХ-МС: m/z 390,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 3: 4-[2-[(3*aS*,7*aR* или 3*aR*,7*aS*)-6-Метил-3,3*a*,4,5,7,7*a*-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил и 4-[2-[(3*aR*,7*aS* или 3*aS*,7*aR*)-6-метил-3,3*a*,4,5,7,7*a*-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил

Рацемат (*рац*)-3-гидрокси-5-метил-4-[2-(6-метил-3,3*a*,4,5,7,7*a*-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]бензонитрила (пример 20, шаг 2) разделяли хиральной СФХ (колонка: Chiralpak IJ, элюент В: 20% метанола + 0,2% диэтиламина) с получением двух энантиомеров примера 27А (первое элюирование, $R_t = 1,31$ мин.) (35 мг, выход 38%) в виде светло-коричневой пены; ЖХ-МС: m/z 390,2 $[M+H]^+$, ИЭР пол., и примера 27Б (второе элюирование, $R_t = 1,94$ мин.) (28 мг, выход 30%) в виде светло-коричневой пены. ЖХ-МС: m/z 390,2 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Пример 28:

4-[2-[(3*R*,5*S*)-1-Этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила соль муравьиной кислоты



Шаг 1: (3*R*,5*S*)-3-[(5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-5-гидрокси-1-пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый сложный эфир

В вышеуказанный 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридин (CAS №1783370-92-2, 491 мг, 2,32 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и *N*-метил-2-пирролидиноне (6 мл) добавляли (3*R*,5*S*)-3-амино-5-гидрокси-1-пиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый сложный эфир (653,6 мг, 3,02 ммоль, 1,3 экв.), а затем триэтиламин (423,4 мг, 583,2 мкл, 4,18 ммоль, 1,8 экв.). Светло-коричневый раствор перемешивали в запаянной пробирке при 150°C в течение 16 часов. Затем реакцию гасили водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 80 мл).

Объединенные органические слои промыли солевым раствором (80 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (ISCO, 25 г SiO₂; 0-50% этилацетата в гептане; затем этилацетат : метанол 9:1 (об./об.) с получением (3R,5S)-3-[(5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]-5-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового сложного эфира (441 мг, выход 49%) в виде светло-желтой пены. ЖХ-МС: м/з 369,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 2: (3S,5R)-5-[(5-Хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]пиперидин-3-ола гидрохлоридная соль

10 В раствор (3R,5S)-3-[(5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]-5-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового сложного эфира (441 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (10 мл) и метаноле (5 мл) добавляли при к.т. 4 М HCl в 1,4-диоксане (3,59 г, 3,0 мл, 12 ммоль, 10 экв.) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 16 ч. Реакционную смесь
15 концентрировали под вакуумом с получением неочищенной (3S,5R)-5-[(5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]пиперидин-3-ола гидрохлоридной соли (415 мг, выход 102%) в виде светло-желтой пены, которую использовали без дополнительной очистки на следующем шаге. ЖХ-МС: м/з 269,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

20 Шаг 3: (3S,5R)-5-[(5-Хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]-1-этилпиперидин-3-ол

В суспензию (3S,5R)-5-[(5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]пиперидин-3-ола гидрохлорида (414 мг, 1,22 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДХМ (16,9 мл) добавляли ацетальдегид (134,5 мг, 172 мкл, 3,05 ммоль, 2,5 экв.), а затем ацетат натрия (250 мг, 3,05 ммоль, 2,5 экв.) при охлаждении на ледяной бане.
25 Триацетоксиборгидрид натрия (466 мг, 2,2 ммоль, 1,8 экв.) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин. и при к.т. в течение 3 ч. Затем реакционную смесь аккуратно делали основной с помощью водн. раствора NaHCO₃ (25 мл), а затем экстрагировали дихлорметаном (3 x 60 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали
30 под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (187 мг, выход 52%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 297,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 4: 4-[2-[[[(3R,5S)-1-Этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила соль муравьиной кислоты

Смесь (3S,5R)-5-[(5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]-1-этилпиперидин-3-ола (пример 28, шаг 3) (55 мг, 166,8 мкмоль, 1,0 экв.), (4-циано-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (пример 25, шаг I) (64,2 мг, 333,6 мкмоль, 2,0 экв.), карбоната калия (103,7 мг, 750,6 мкмоль, 4,5 экв.) и комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(ii) дихлорида-дихлорметана (20,43 мг, 25,0 мкмоль, 0,15 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (1 мл) продували аргоном и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл) и полунасыщенный водн. раствор хлорида аммония (20 мл). Органические слои промывали водой (30 мл) и солевым раствором (30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 100% (дихлорметан:метанол:NH₄OH 110:10:1) в ДХМ) для получения после препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart C18, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм, градиент 5-50% MeCN в (вода+0,1% HCOOH)) с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, выход 16%) в виде белого аморфного высушенного сублимацией твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 392,2 [M-H]⁺, ИЭР отр.

20

Пример 29:

(рац)-4-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-Октагидроиндолизин-8-иламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил



25 Шаг 1: (рац)-(5-Хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-индолизин-8-иламин

В суспензию 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-b]пиридина (CAS №1783370-92-2, 200 мг, 947 мкмоль, 1,0 экв.) и рац-(8S,8aS)-октагидро-8-индолизинамина дигидрохлорида (262,4 мг, 1,23 ммоль, 1,3 экв.) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и N-метил-2-пирролидиноне (1,5 мл) добавляли по каплям триэтиламин (383 мг, 528 мкл, 3,8 ммоль, 4,0 экв.) при к.т. Коричневую суспензию закрывали и нагревали при 120°C в течение 16 ч. Темно-оранжевую-коричневую реакцию смесь охлаждали до к.т. и дважды экстрагировали этилацетатом : tBME (об./об.) 1:1 (2 x 50 мл).

30

Органические слои промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл). Водные слои экстрагировали из экстракта с помощью этилацетата : tBME (об./об.) 1:1 (50 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт абсорбировали на ISOLUTE

5 НМ-N и очищали флэш-хроматографией (SiO₂; градиент 0%-10% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (64 мг, 21%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 293,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 2: (rac)-4-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-Октагидроиндолизин-8-иламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил

10 (rac)-(5-Хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-индолизидин-8-иламин (64 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) и (4-циано-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (пример 25, шаг I) (69,6 мг, 394 мкмоль, 2,0 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (1 мл), и добавляли карбонат калия (122,4 мг, 885,4 мкмоль, 4,5 экв.). Затем смесь продували аргоном в течение 3 минут, с последующим добавлением

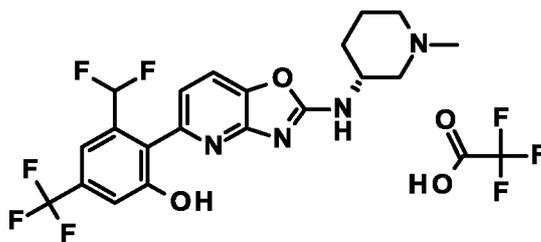
15 комплекса 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(ii)дихлорида-дихлорметана (24,1 мг, 29,51 мкмоль, 0,15 экв.). Темно-красную реакцию смесь закрывали и перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Затем реакцию смесь охлаждали до к.т. и экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 20

20 мл) и насыщенного водн. раствора хлорида аммония (20 мл). Органические слои промывали водой (10 мл) и солевым раствором (10 мл). Водные слои экстрагировали из экстракта с помощью ДХМ (20 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HN-M и очищали флэш-хроматографией (SiO₂; 0% - 60% ДХМ:метанол:NH₄OH (об./об.) 110:10:1 в ДХМ) с

25 последующей дополнительной очисткой путем кристаллизации в гептане:этилацетате (об./об.) 1:1; превращением в порошок и выпариванием) с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 35%) в виде розового твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 390,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

30 **Пример 30:**

3-(Дифторметил)-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты



Шаг А: 3-Гидрокси-N-метокси-N-метил-5-(трифторметил)бензамид

В смесь 3-гидрокси-5-(трифторметил)бензойной кислоты (3,00 г, 14,55 ммоль, 1,0 экв.) и O,N-диметилгидроксиламина HCl (1703,59 мг, 17,47 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФ (30 мл) добавляли ДИЭА (5880,07 мг, 58,22 ммоль, 4,0 экв.), ЭДКИ (4169,9 мг, 21,83 ммоль, 1,5 экв.) и НОВт (1571,9 мг, 11,64 ммоль, 0,8 экв.), и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили с помощью 30 мл воды, затем экстрагировали с помощью EtOAc (40 мл × 3), промывали солевым раствором (30 мл × 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и 10 фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колонки (ПЭ:EtOAc=от 10:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (2500 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 250,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

15 Шаг Б: 3-Гидрокси-2-йод-N-метокси-N-метил-5-(трифторметил)бензамид

В смесь 3-гидрокси-N-метокси-N-метил-5-(трифторметил)бензамида (6,4 г, 25,7 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (65 мл) добавляли NaN (2,05 г, 51,37 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C, и смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут, затем I₂ (5,2 г, 20,55 ммоль, 0,8 экв.) добавляли в смесь, и смесь перемешивали при 25°C в течение 20 12 часов. Реакционную смесь гасили с помощью 20 мл воды, затем экстрагировали с помощью ЭА (30 мл × 3), промывали солевым раствором (40 мл × 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА = от 20:1 до 10:1) с получением 25 указанного в заголовке соединения (3200 мг, выход 33%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,07 (с., 1H), 7,05 (с., 1H), 3,52 (с., 3H), 3,38 (с., 3H).

Шаг В: 3-(Бензилокси)-2-йод-N-метокси-N-метил-5-(трифторметил)бензамид

30 В раствор 3-гидрокси-2-йод-N-метокси-N-метил-5-(трифторметил)бензамида (3,20 г, 8,53 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (35 мл) добавляли K₂CO₃ (2354,7 мг, 17,06

ммоль, 2,0 экв.) и VnBr (2,18 г, 12,8 ммоль, 1,5 экв.), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили с помощью 10 мл, экстрагировали с помощью ЭА (20 мл × 3), промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество очищали с помощью колонки (ПЭ : ЭА= от 20:1 до 10:1) с получением 3-(бензилокси)-2-йод-N-метокси-N-метил-5-(трифторметил)бензамида (3,50 г, выход 88%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,53 (д., 3H), 7,41-7,38 (м., 3H), 7,35-7,31 (м., 2H), 7,27 (с., 1H), 7,23 (с., 1H), 5,28 (с., 2H), 3,91 (с., 1H), 3,51 (с., 3H), 3,39 (с., 3H), 3,12 (с., 1H).

Шаг Г: (3-(Бензилокси)-2-йод-5-(трифторметил)фенил)метанол

В смесь 3-(бензилокси)-2-йод-N-метокси-N-метил-5-(трифторметил)бензамида (3,50 г, 7,52 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (40 мл) добавляли DIBAL-H (22,57 мл, 22,57 ммоль, 3,0 экв.) по каплям при -60, и смесь перемешивали при -60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь по каплям добавляли в 20 мл насыщенного раствора NH₄Cl, затем экстрагировали с помощью ЭА (20 мл × 3), промывали солевым раствором (20 мл × 2), фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество очищали с помощью колонки (ПЭ : ЭА= от 20:1 до 10:1) с получением (3-(бензилокси)-2-йод-5-(трифторметил)фенил)метанола (1800 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,45-7,40 (м., 3H), 7,31-7,27 (м., 2H), 7,24-7,20 (м., 1H), 7,10 (д, 1H), 5,16 (с., 2H).

Шаг Д: 3-(Бензилокси)-2-йод-5-(трифторметил)бензальдегид

В смесь 3-(бензилокси)-2-йод-5-(трифторметил)бензальдегида (1800,0 мг, 4,41 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли MnO₂ (5524,15 мг, 22,05 ммоль, 5,0 экв.), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением 3-(бензилокси)-2-йод-5-(трифторметил)бензальдегида (1500 мг, выход 84%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 10,21 (м., 1H), 7,56-7,52 (м., 3H), 7,41-7,38 (м., 2H), 7,34-7,31 (м., 1H), 7,20 (д., 1H), 5,26 (с., 2H).

Шаг Е: 1-(Бензилокси)-3-(дифторметил)-2-йод-5-(трифторметил)бензол

В смесь 3-(бензилокси)-2-йод-5-(трифторметил)бензальдегида (1500,0 мг, 3,69 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли трифторид диэтиламиносеры (893,04 мг, 5,54 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили с помощью 20 мл ледяной воды, затем экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3), промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением белого твердого вещества. Твердое вещество очищали с помощью колонки (ПЭ:ЭА= от 20:1 до 10:1) с получением 1-(бензилокси)-3-(дифторметил)-2-йод-5-(трифторметил)бензола (1300 мг, выход 82%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,54 (д., 2H), 7,44-7,38 (м., 4H), 7,36-7,32 (м., 1H), 7,00 (т., 1H), 5,31 (с., 2H)

Шаг Ж: 2-(2-(Бензилокси)-6-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

В смесь 1-(бензилокси)-3-(дифторметил)-2-йод-5-(трифторметил)бензола (400,0 мг, 0,93 ммоль, 1,0 экв.) и *n*BuLi (0,56 мл, 1,4 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (5 мл) по каплям добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (312,9 мг, 1,68 ммоль, 1,8 экв.) в атмосфере N₂, и смесь перемешивали при -60°C в течение 30 минут. Смесь выливали в раствор NH₄Cl (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки (ПЭ:ЭА= от 20:1 до 10:1) с получением 2-(2-(бензилокси)-6-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (50,0 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,51 (с., 1H), 7,50 (с., 1H), 7,41-7,32 (м., 5H), 5,16 (с., 2H), 1,26 (с., 12H).

Шаг И: 5-Бром-N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин

(3R)-1-Метилпиперидин-3-амин дигидрохлорид (172,0 мг, 0,92 ммоль, 1,12 экв., CAS: 1157849-50-7) и триэтиламин (0,4 мл, 2,87 ммоль, 3,48 экв.) добавляли в перемешанный раствор 5-бром-2-метилсульфанилоксазоло[4,5-b]пиридина (202,0 мг, 0,82 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) и реакционную смесь нагревали до 90°C. Реакцию перемешивали в течение 3 дней. Триэтиламин (0,3 мл, 2,15 ммоль, 2,6 экв.) и (3R)-1-этилпиперидин-3-амин дигидрохлорид (164,0 мг, 0,82 ммоль, 1,0 экв.) добавляли и реакцию оставляли перемешиваться при 90°C в течение 2 ч.

Затем дополнительный (3R)-1-этилпиперидин-3-амин дигидрохлорид (42,0 мг, 0,21 ммоль, 0,25 экв.) и триэтиламин (0,15 мл, 1,08 ммоль, 1,3 экв.) добавляли и реакцию перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Реакции позволяли остыть до к.т. и концентрировали *под вакуумом*. Неочищенную реакционную смесь очищали хроматографией на силикагеле (40 г, 0-20% MeOH (с 0,7M NH₃)/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (222,0 мг, выход 84%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 311,1/313,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг К: (R)-5-(2-(Бензилокси)-6-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин

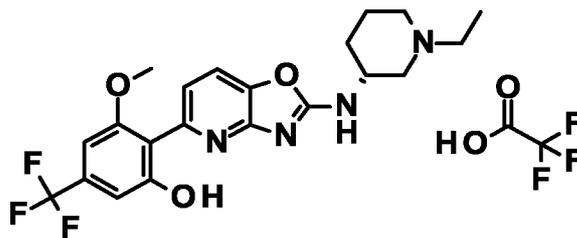
10 В раствор 2-(2-(бензилокси)-6-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (100 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) и 5-бром-N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин (*пример 30, шаг И*) (87,2 мг, 0,28 ммоль, 1,2 экв.) в смеси 1,4-диоксана (5 мл) и воды (1 мл) добавляли K₂CO₃ (74,26 мг, 0,7 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)₂Cl₂ (6,74 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.), и
15 смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением для удаления растворителя с получением коричневого твердого вещества. Твердое вещество очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (при условии 0,1% ТФК водн./АЦН). Элюат сушили лиофилизацией с получением белого твердого вещества указанного
20 в заголовке соединения (20,0 мг, выход 16%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 533,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг К: (R)-3-(Дифторметил)-2-(2-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенол

25 В смесь (R)-5-(2-(бензилокси)-6-(дифторметил)-4-(трифторметил)фенил)-N-(1-метилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин (10,0 мг, 0,02 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (1 мл) добавляли Pd/C (20,0 мг) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением белого твердого вещества. Твердое вещество очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (при условии 0,1% ТФК водн./АЦН). Элюат сушили лиофилизацией с получением белого твердого
30 вещества для получения указанного в заголовке соединения (4,47 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 443,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 31:

2-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метокси-5-(трифторметил)фенола соли 2,2,2-трифторуксусной кислоты



Шаг А: 3-Амино-5-(трифторметил)фенол

5 Раствор 3-нитро-5-(трифторметил)фенола (8000,0 мг, 38,63 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (80 мл) вакуумировали и повторно трижды заполняли азотом, затем Pd/C (200 мг, чистота 10%) добавляли и смесь вакуумировали и повторно трижды заполняли водородом. Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 3 часов в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм). Реакционную смесь
10 фильтровали и твердое вещество промывали с помощью MeOH (50 мл × 3), фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением 3-амино-5-(трифторметил)фенола (6400 мг, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 178,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 5-(Трифторметил)бензол-1,3-диол

15 Раствор 3-амино-5-(трифторметил)фенола (2000,0 мг, 11,29 ммоль, 1,0 экв.) в концентрированной серной кислоте (8,0 мл, 150,1 ммоль, 13,29 экв.) и воде (7 мл) охлаждали до 0°C, затем раствор NaNO₂ (1168,53 мг, 16,94 ммоль, 1,5 экв.) в воде (4 мл) добавляли по каплям, после перемешивания в течение 15 минут избыток азотистой кислоты разрушали путем добавления мочевины (339,07 мг, 5,65 ммоль, 0,5 экв.), затем этот холодный раствор добавляли в кипящий насыщенный раствор
20 сульфата меди (25,0 г, 156,64 ммоль, 13,87 экв.) в воде (100 мл) по каплям и перемешивали при этой температуре в течение 30 минут. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь экстрагировали с помощью ЭА (100 мл × 3), объединенный органический слой сушили над безводным
25 сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали хроматографией с колонкой C18 (0,1% NH₄OH в воде/MeCN) и требуемые фракции экстрагировали с помощью ЭА (100 мл × 3), промывали солевым раствором (20 мл), объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под
30 пониженным давлением с получением 5-(трифторметил)бензол-1,3-диола (1,20 г, выход 60%) в виде красного масла. ЖХ-МС: м/з 354,9 [2M-H]⁻, ИЭР отр.

Шаг В: 2-Йод-5-(трифторметил)бензол-1,3-диол

В раствор 5-(трифторметил)бензол-1,3-диола (1200 мг, 6,74 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (70 мл) и воде (70 мл) добавляли раствор йода (1710,02 мг, 6,74 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) по каплям при 0°C, а затем бикарбонат натрия (566,01 мг, 6,74 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания в течение 10 минут при 0°C реакционную смесь нагревали до 25°C и перемешивали при этой температуре в течение еще 50 минут. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором сульфита натрия (100 мл), экстрагировали с помощью ЭА (100 мл×3), промывали солевым раствором (30 мл). Объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (от ПЭ до ПЭ: ЭА = 10:1) с получением 2-йод-5-(трифторметил)бензол-1,3-диола (1000 мг, выход 49%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 302,8, [М-Н]⁺, ИЭР отр.

Шаг Г: 3-(Бензилокси)-2-йод-5-(трифторметил)фенол

В раствор 2-йод-5-(трифторметил)бензол-1,3-диола (200 мг, 0,66 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (3 мл) добавляли карбонат калия (136,38 мг, 0,99 ммоль, 1,5 экв.) и ВпВг (112,52 мг, 0,66 ммоль, 1,0 экв.) при 25°C, затем реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (30 мл), экстрагировали с помощью ЭА (100 мл × 2), промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали фильтрат под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (ПЭ: ЭА = 15:1) с получением 3-(бензилокси)-2-йод-5-(трифторметил)фенола (110,0 мг, выход 42%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: м/з 392,9, [М-Н]⁺, ИЭР отр.

Шаг Д: 1-(Бензилокси)-2-йод-3-метокси-5-(трифторметил)бензол

В раствор 3-(бензилокси)-2-йод-5-(трифторметил)фенола (330,0 мг, 0,84 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (6 мл) добавляли карбонат калия (47,98 мг, 1,26 ммоль, 1,5 экв.), а затем CH₃I (237,69 мг, 1,67 ммоль, 2,0 экв.) по каплям и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (50 мл) при 25°C по каплям, экстрагировали с помощью ЭА (200 мл×3), промывали солевым раствором (30 мл),

сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением 1-(бензилокси)-2-йод-3-метокси-5-(трифторметил)бензола (400,0 мг, выход 88%) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,54-7,52 (м., 2H), 7,44-7,33 (м., 4H), 6,79 (с., 1H), 6,74 (с., 1H), 5,21 (с., 2H), 3,96 (с., 3H).

Шаг Е: 2-(2-(Бензилокси)-6-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

В раствор 1-(бензилокси)-2-йод-3-метокси-5-(трифторметил)бензола (200,0 мг, 0,49 ммоль, 1,0 экв.) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (266,47 мг, 1,43 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (0,43 мл, 1,07 ммоль, 1,5 экв.) по каплям при -60°C , затем реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (30 мл), экстрагировали с помощью ЭА (100 мл \times 3), промывали солевым раствором (20 мл), объединенный органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью преп-ТСХ (ПЭ: ЭА = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,46-7,43 (м., 2H), 7,36-7,31 (м., 3H), 6,79 (с., 1H), 6,72 (с., 1H), 5,07 (с., 2H), 3,83 (с., 3H), 1,31 (с., 12H).

Шаг Ж: 3-Метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенол

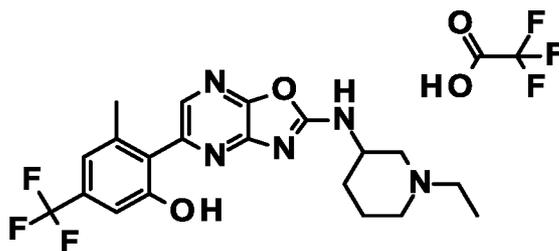
Раствор 2-(2-(бензилокси)-6-метокси-4-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (30,0 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (4 мл) и метаноле (1 мл) вакуумировали и повторно трижды заполняли азотом, затем добавляли Pd/C (15,0 мг, чистота 10%). Реакцию вакуумировали и повторно трижды заполняли водородом, затем реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа в атмосфере водорода (1100 мм рт.ст.). Реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали с помощью MeOH (20 мл \times 2), фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением 3-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (22,0 мг, выход 92%) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,79 (с., 1H), 6,77 (с., 1H), 6,57 (с., 1H), 3,86 (с., 3H), 1,39 (с., 12H).

Шаг И: 2-[2-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метокси-5-(трифторметил)фенола соли 2,2,2-трифторуксусной кислоты

В раствор (R)-5-бром-N-(1-этилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амина 2,2,2-трифторуксусной кислоты (20,0 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.), 3-метокси-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (18,83 мг, 0,06 ммоль, 1,3 экв.) и карбоната калия (31,42 мг, 0,23 ммоль, 5,0 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (3,33 мг, 0,0 ммоль, 0,1 экв.). Затем реакционную смесь вакуумировали и повторно заполняли трижды азотом, затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 часов в атмосфере азота. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь очищали хроматографией на колонке C18 (в условиях 0,1% ТФК в воде/MeCN) непосредственно, а затем препаративной ВЭЖХ (прибор ACSWH-GX-N, колоночный метод Phenomenex Synergi Polar-RP 100 x25 мм x 4 мкм, условие вода (ТФК)-АЦН, начальное значение В: 31, конечное значение В: 51. Время градиента (мин.): 7, 100% В; Время удержания (мин.): 2, Расход (мл/мин.): 25) с получением (R)-2-(2-((1-этилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-метокси-5-(трифторметил)фенола в виде соли ТФК (6,57 мг, выход 26%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 437,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 32:

(рац)-2-[2-[(1-Этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-b]пирозин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты



Шаг А: 5-(Трифторметил)-1,2,4-триазин-3-амин

В перемешанный раствор бензилового спирта (5,19 г, 47,98 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли NaN (1,92 г, 47,98 ммоль, 1,0 экв.) при 20°C. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. 3-Бром-6-хлор-пирозин-2-амин, CAS: 212779-21-0 (10,0 г, 47,98 ммоль, 1,0 экв.), затем добавляли и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 4 часов. Смесь гасили водой 5 мл, этилацетат (50 мл) и воду (20 мл) добавляли и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл × 2). Объединенные экстракты

промывали соевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (элюирование петролейным эфиром : этилацетатом=от 10:1 до 3:1, с получением 3-бензилокси-6-хлорпиперазин-2-амина (3,0 г, выход 25%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 236,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

Шаг Б: 2-(6-Амино-5-бензилоксипиперазин-2-ил)-3-метил-5-(трифторметил)фенол

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В смесь 3-бензилокси-6-хлорпиперазин-2-амина (1,3 г, 5,52 ммоль, 1,0 экв.), CsF (2,51 г, 16,55 ммоль, 3,0 экв.) и 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (2,5 г, 8,27 ммоль, 1,5 экв.), в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (5 мл) добавляли XPhos Pd G_3 (0,47 г, 0,55 ммоль, 0,1 экв.) при 25°C, и смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в атмосфере N_2 с получением коричневого раствора. Охлаждали до 25°C, смесь гасили водой 10 мл, этилацетат (50 мл) и воду (20 мл) добавляли и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (50 мл \times 2). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (элюирование петролейным эфиром : этилацетатом=от 10:1 до 3:1 с получением 2-(6-амино-5-бензилоксипиперазин-2-ил)-3-метил-5-(трифторметил)фенола (1,5 г, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 376,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

Шаг В: (rac)-Бензил-3-изотиоцианатопиперидин-1-карбоксилат

В перемешанный раствор ТЭА (862,2 мг, 8,54 ммоль, 2,0 экв.), бензил-3-аминопиперидин-1-карбоксилата, CAS: 711002-74-3 (1,0 г, 4,27 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (5 мл) при 0°C добавляли раствор тиофосгена (490,76 мг, 4,27 ммоль, 1,0 экв.) по каплям. И перемешивали в течение 2 ч. при 25°C, смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя петролейным эфиром:этилацетатом=от 10:1 до 3:1 с получением бензил-3-изотиоцианатопиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, выход 85%) в виде бесцветного масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,43-7,28 (м., 5H), 5,19-5,04 (м., 2H), 4,06-4,00 (м., 1H), 3,94-3,66 (м., 2H), 3,40-3,38 (м., 1H), 3,20-3,04 (м., 1H), 1,94-1,83 (м., 2H), 1,68-1,49 (м., 2H).

Шаг Г: (rac)-3-(Бензилокси)-6-(2-метил-4-(трифторметил)-6-((2-триметилсилил)этоксид)-метокси)фенил)пиразин-2-амин

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В смесь карбоната цезия (390,63 мг, 1,2 ммоль, 1,5 экв.) и 2-(6-амино-5-бензилоксипиразин-2-ил)-3-метил-5-(трифторметил)фенола (300,0 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (5 мл) при 25°C, и смесь перемешивали при 25°C в течение 30 мин., затем SEMCl (199,8 мг, 1,2 ммоль, 1,5 экв.) добавляли и перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Смесь разделяли между этилацетатом (50 мл) и водой (20 мл). Органическую часть концентрировали до сухости под пониженным давлением. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя петролейным эфиром : этилацетатом=от 10:1 до 3:1 с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 50%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: м/з 506,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Д: (rac)-Бензил-3-[[3-бензилокси-6-[2-метил-4-(трифторметил)-6-(2-триметилсилил)этоксид)-метокси]фенил]пиразин-2-ил]карбамотиоиламино]пиперидин-1-карбоксилат

Перемешанный раствор 3-бензилокси-6-[2-метил-4-(трифторметил)-6-(2-триметилсилил)этоксид)-метокси]фенил]пиразин-2-амин (150,0 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (1,5 мл) добавляли NaN (23,73 мг, 0,59 ммоль, 60%, 2,0 экв.) перемешивали в течение 0,5 ч. при 25°C, затем бензил-3-изотиоцианатопиперидин-1-карбоксилат (98,38 мг, 0,36 ммоль, 1,2 экв.) добавляли и перемешивали в течение 3 ч. при 25°C. Смесь гасили водой 5 мл. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (элюируя петролейным эфиром: этилацетатом=от 10:1 до 3:1) с получением указанного в заголовке соединения (60,0 мг, выход 26%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 782,5 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Е: (rac)-1-(3-Гидрокси-6-(2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)пиразин-2-ил)-3-(пиперидин-3-ил)тиомочквины соль трифторуксусной кислоты

Перемешанный раствор бензил-3-[[3-бензилокси-6-[2-метил-4-(трифторметил)-6-(2-триметилсилил)этоксид)-метокси]фенил]пиразин-2-ил]карбамотиоиламино]пиперидин-1-карбоксилата (50,0 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.),

анизола (0,07 мл, 0,64 ммоль, 10,0 экв.) и ТФК (1,0 мл) перемешивали в течение 4 ч. при 75°C. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали хроматографией на колонке С18 (20 г, 0,1% ТФК в воде/MeCN), затем элюент лиофилизировали с получением 1-[3-гидрокси-6-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]пирозин-2-ил]-3-(3-пиперидил)тиомочевинины соли ТФК (30,0 мг, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 428,2 [M+H]⁺ (ИЭР пол.).

Шаг Ж: (рац)-1-(1-Этил-3-пиперидил)-3-[3-гидрокси-6-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]пирозин-2-ил]мочевинины соль трифторуксусной кислоты

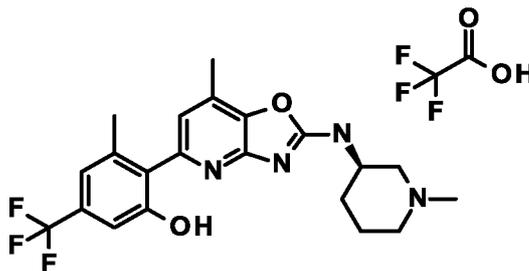
В раствор 1-[3-гидрокси-6-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]пирозин-2-ил]-3-(3-пиперидил)мочевинины соли ТФК (25,0 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.), уксусной кислоты (3,33 мг, 0,06 ммоль, 1,2 экв.) в метаноле (1 мл) добавляли ацетальдегид (0,03 мл, 0,23 ммоль, 40%, 5,0 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч., затем NaBH₃CN (14,51 мг, 0,23 ммоль, 5,0 экв.) добавляли и перемешивали в течение 1,5 ч. при 25°C. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали хроматографией на колонке С18 (20 г, 0,1% ТФК в воде/MeCN), затем элюент лиофилизировали с получением 1-(1-этил-3-пиперидил)-3-[3-гидрокси-6-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]пирозин-2-ил]тиомочевинины соли ТФК (25,0 мг, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 456,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг И: (рац)-2-[2-[(1-Этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-b]пирозин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты

Смесь 1-(1-этил-3-пиперидил)-3-[3-гидрокси-6-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]пирозин-2-ил]тиомочевинины (соль ТФК) (15,0 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.), тетрабутилазаниа йодида (9,73 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (0,5 мл) добавляли пероксид водорода (5,97 мг, 0,05 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 2 часов, затем реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали хроматографией на колонке С18 (20 г, 0,1% ТФК в воде/MeCN), затем элюент лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (10,2 мг, выход 70%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 422,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 33:

**3-Метил-2-[7-метил-2-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-
b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты**



Шаг А: 6-Хлор-4-метил-2-нитропиридин-3-ол

5 Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В трехгорлую круглодонную колбу 6-хлор-4-метилпиридин-3-ол (CAS: 1227502-89-7) (800 мг, 5,57 ммоль, 1,0 экв.) добавляли в H₂SO₄ (5,46 г, 55,72 ммоль, 10,0 экв.) при 0°C, затем смесь дымящей азотной кислоты (657,0 мг, 10,43 ммоль, 1,87 экв.) и H₂SO₄ (1,09 г, 11,14 ммоль, 2,0 экв.) добавляли в смесь и смесь
10 перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили с помощью 20 мл ледяной воды, затем экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3), промывали солевым раствором (20 мл × 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией на
15 силикагеле (ПЭ:ЭА=от 20:1 до 10:1). Для получения требуемого продукта 6-хлор-4-метил-2-нитропиридин-3-ола (1200,0 мг), получаемого в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆): δ 10,95 (ш.с., 1H), 7,77 (с., 1H), 2,32 (с., 3H).

20 Шаг Б: 2-Амино-6-хлор-4-метилпиридин-3-ол

 В раствор 6-хлор-4-метил-2-нитропиридин-3-ола (500,0 мг, 2,65 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (15 мл) и воде (3 мл) добавляли Fe (1,48 г, 26,52 ммоль, 10,0 экв.) и NH₄Cl (1,42 г, 26,52 ммоль, 10,0 экв.) порциями, затем реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Реакционную смесь
25 охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:EtOAc:ТГФ=10:1:1) с получением указанного в заголовке соединения (150,0 мг, выход 36%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 159,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: 5-Хлор-7-метилоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-тиол

В раствор 2-амино-6-хлор-4-метилпиридин-3-ола (150,0 мг, 0,95 ммоль, 1,0 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли ди(1*H*-имидазол-1-ил)метантион (303,4 мг, 1,7 ммоль, 1,8 экв.) порциями и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов в атмосфере азота. Реакцию гасили с помощью 20 мл воды, экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2), промывали с помощью 1*n* водного раствора HCl (20 мл × 2), соевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением 5-хлор-7-метилоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-тиола (180,0 мг, выход 71%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующем шаге без дополнительной очистки. ЖХ-МС: *m/z* 200,9, [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: 2,5-Дихлор-7-метилоксазоло[4,5-*b*]пиридин

В смесь 5-хлор-7-метилоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-тиола (150,0 мг, 0,75 ммоль, 1,0 экв.) в оксалилхлориде (4,74 г, 37,38 ммоль, 50,0 экв.) добавляли ДМФ (5,46 мг, 0,07 ммоль, 0,1 экв.), и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток добавляли в ледяную воду (20 мл) при 0°C и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 2). Объединенные экстракты промывали соевым раствором (60 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией на колонке с силикагелем (гексан/EtOAc, 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 203,0, [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Д: (*R*)-5-Хлор-7-метил-*N*-(1-метилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин

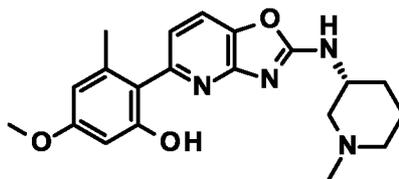
В раствор 2,5-дихлор-7-метилоксазоло[4,5-*b*]пиридина (40,0 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (2 мл) добавляли (*R*)-1-метилпиперидин-3-амин (67,49 мг, 0,6 ммоль, 3,0 экв.) и ДИЭА (127,07 мг, 0,99 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часа. Смесь очищали хроматографией на колонке C18 (в условии 0,1% ТФК в воде/MeCN). Элюент лиофилизировали с получением требуемого продукта (*R*)-5-хлор-7-метил-*N*-(1-метилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин (60,0 мг, выход 77%, соль ТФК) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 281,1, [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Е: 3-Метил-2-[7-метил-2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола соль 2,2,2-трифторуксусной кислоты

5 В раствор 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (36,73 мг, 0,12 ммоль, 1,2 экв.) и (*R*)-5-хлор-7-метил-*N*-(1-метилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин (40,0 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и воде (0,3 мл) добавляли CsF (61,56 мг, 0,41 ммоль, 4,0 экв.) и Xphos Pd G3 (17,17 мг, 0,02 ммоль, 0,2 экв.) в атмосфере азота. Смесь
10 перемешивали при 100°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали под вакуумом, остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (метод: Колонка: Phenomenex Synergi Polar-RP 100 × 25 мм × 4 мкм; Условие: вода (ТФК)-MeCN, начальное значение В: 27; конечное значение В: 47; Время градиента (мин.): 7; 100% В Время удержания (мин.): 2; Расход (мл/мин.): 25.). Элюент лиофилизировали с
15 получением указанного в заголовке соединения (19,4 мг, выход 34%, соль ТФК) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 421,1, [M+H]⁺ (ИЭР пол.).

Пример 34:

5-Метокси-3-метил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол



Шаг А: 2-Йод-5-метокси-3-метилфенол

25 В перемешанный раствор 3-метокси-5-метилфенола (1,0 г, 7,24 ммоль, 1,0 экв.) (CAS: 3209-13-0) в толуоле (42 мл) при к.т. добавляли гидрид натрия, 60% в масле (614,0 мг, 15,35 ммоль, 2,12 экв.) и реакцию оставляли перемешиваться в течение 1 ч. После этого времени йод (1,86 г, 7,33 ммоль, 1,01 экв.) добавляли и реакцию перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь аккуратно выливали в
30 смесь ледяной воды (90 мл) и 1М HCl (10 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Полученный раствор разводили водой (50 мл) и ДХМ (50 мл). Отделенный водный слой дополнительно экстрагировали с помощью ДХМ (2x 50 мл) и объединенные

органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (40 г, 25-100% ДХМ:изогексаны) с получением указанного в заголовке соединения (779,0 мг, выход 40%) в виде белого кристаллического твердого вещества. ЖХ-МС м/з 264,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

Шаг Б: 1-Бензилокси-2-йод-5-метокси-3-метилбензол

Суспензию карбоната калия (833,0 мг, 6,03 ммоль, 3,0 экв.) в ацетоне (30 мл) обрабатывали ультразвуком в течение 5 мин., затем 2-йод-5-метокси-3-метилфенол (530,0 мг, 2,01 ммоль, 1,0 экв.) добавляли и смесь обрабатывали ультразвуком в течение дополнительных 5 мин. перед добавлением бензилбромида (265,0 мкл, 2,23 ммоль, 1,11 экв.). Полученную перемешанную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2,5 ч. и затем охлаждали до к.т. и концентрировали. Остаток растворяли с помощью ДХМ (50 мл) и промывали с помощью 50 об. % солевого раствора (100 мл). Водный слой повторно экстрагировали с помощью ДХМ (2x 50 мл), и объединенные органические слои сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (40 г, 0-50% ДХМ:изогексаны) с получением указанного в заголовке соединения (628,0 мг, выход 86%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС м/з 355,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

Шаг В: 2-(2-Бензилокси-4-метокси-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

В перемешанный раствор 1-бензилокси-2-йод-5-метокси-3-метилбензола (256,0 мг, 0,72 ммоль, 1,0 экв.) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (165,0 мкл, 0,81 ммоль, 1,12 экв.) в ТГФ (5 мл) при -78°C добавляли *n*-BuLi (2,5 М в гексанах, 350 мкл, 0,88 ммоль, 1,21 экв.) и реакцию перемешивали в течение 2 ч. Дополнительный *n*-BuLi (2,5 М в гексанах, 350,0 мкл, 0,88 ммоль, 1,21 экв.) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (165,0 мкл, 0,81 ммоль, 1,12 экв.) добавляли и реакцию перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь нагревали до $\sim 0^\circ\text{C}$ и гасили насыщ. NH_4Cl (5 мл), затем разводили водой (45 мл) и ДХМ (50 мл) и разделяли. Отделенный водный слой дополнительно экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 50 мл). Объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (40 г, 0-20% МТБЭ:изогексаны) с получением указанного в заголовке

соединения (133 мг, выход 50%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС м/з 355,6 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: 5-(2-Бензилокси-4-метокси-6-метилфенил)-N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]оксазоло-[4,5-b]пиридин-2-амин

5 2-(2-Бензилокси-4-метокси-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
диоксаборолан (67,0 мг, 0,19 ммоль, 0,84 экв.), 5-бром-N-[(3R)-1-метил-3-
пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин (*пример 30, шаг И*) (70,0 мг, 0,22 ммоль,
1,0 экв.) и карбонат калия (61,0 мг, 0,44 ммоль, 1,96 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) и
10 воде (1 мл) продували (барботировали азотом в течение 10 мин., в то же время
обрабатывая ультразвуком). XPhos Pd G3 (9,0 мг, 0,01 ммоль, 0,05 экв.) и XPhos
(3,0 мг, 0,01 ммоль, 0,03 экв.) добавляли и реакционную смесь перемешивали при
90°C в течение 4 ч. Реакцию охлаждали до к.т. и дополнительный XPhos Pd G3
(10,0 мг, 0,01 ммоль, 0,05 экв.), XPhos (3,0 мг, 0,01 ммоль, 0,03 экв.) и карбонат
15 калия (58,0 мг, 0,42 ммоль, 1,87 экв.) добавляли и реакционную смесь
перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакцию охлаждали и дегазировали перед
добавлением 2-(2-бензилокси-4-метокси-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
диоксаборолана (66,0 мг, 0,19 ммоль, 0,83 экв.) в 1,4-диоксане (0,5 мл) с
последующим XPhos Pd G3 (5,0 мг, 0,01 ммоль, 0,03 экв.) и XPhos (2,0 мг, 0,0
ммоль, 0,02 экв.) и реакцию нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь
20 охлаждали до к.т., концентрировали и неочищенное вещество очищали
хроматографией на силикагеле (40 г, 0-20% MeOH (0,7 M NH₃): EtOAc), а затем
обращенно-фазовой колоночной хроматографией (C18, 43 г, 10-60% ацетонитрила
(0,1% муравьиной кислоты): воды (0,1% муравьиной кислоты)) с получением
указанного в заголовке соединения (18,0 мг, выход 17%) в виде коричневого
25 твердого вещества. ЖХ-МС м/з 459,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Д: 5-Метокси-3-метил-2-[2-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенол

Перемешанный раствор 5-(2-бензилокси-4-метокси-6-метилфенил)-N-[(3R)-
1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин (17,0 мг, 0,04 ммоль, 1,0
30 экв.) и Pd/C (тип 87) (6,0 мг, 0,0 ммоль, 0,08 экв.) в EtOAc (4 мл) помещали в
емкость для гидрирования под давлением 1 бар H₂. Реакцию оставляли
перемешиваться при к.т. в течение 32 ч. Реакционную смесь разводили с помощью
EtOH (1 мл), и дополнительный Pd/C (тип 87) (6,0 мг, 0,0 ммоль, 0,08 экв.)
добавляли и реакцию помещали в емкость для гидрирования под давлением 1 бар
35 H₂ на дополнительные 19 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, осадок

на фильтре промывали с помощью EtOH (50 мл) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (6,1 мг, выход 39%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 369,3 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

5 **Пример 35:**

5-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-6-метилоксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-2,3-дигидробензофуран-4-ол



10

Шаг А: 6-Бром-5-хлор-3*H*-оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-тион

В раствор коммерчески доступного 2-амино-5-бром-6-хлорпиридин-3-ола (CAS №1131041-72-9, 1,06 г, 4,74 ммоль, 1,00 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (13,7 мл) в атмосфере аргона добавляли 1,1'-тиокарбонилдиимидазол (972,2 мг, 5,46 ммоль, 1,15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем карбонат калия (1,31 г, 9,49 ммоль, 2,00 экв.) добавляли, а затем метилйодид (343 мкл, 5,48 ммоль, 1,16 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. до завершения. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и ~30 мл воды добавляли по каплям (образовался осадок) и дополнительно перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Суспензию фильтровали и промывали водой с получением требуемого продукта (850 мг, выход 61%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 280,9 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

25 **Шаг Б: 6-Бром-5-хлор-*N*-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин**

В раствор вышеуказанного 6-бром-5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 850 мг, 2,89 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (6,1 мл) добавляли [[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амин (411,1 мг, 457,8 мкл, 3,21 ммоль, 1,11 экв.), а затем триэтиламин (327,4 мг, 450,9 мкл, 3,24 ммоль, 1,12 экв.). Оранжевый раствор перемешивали при 90°C в течение ночи. ЖХ-МС показала, что реакция завершилась. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и

30

экстрагировали с помощью ~40 мл этилацетата и ~5 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Водный слой экстрагировали из экстракта с помощью ~40 мл этилацетата. Органические слои промывали ~5 мл воды и ~5 мл солевого раствора. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, ДХМ, MeOH 0-20% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (691 мг, выход 63%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 359,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

10 Шаг В: 5-Хлор-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]-6-метилоксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин

В раствор вышеуказанного (6-бром-5-хлор-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амина (698 мг, 1,94 ммоль, 1,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (11,7 мл) добавляли в атмосфере аргона коммерчески доступный трибутил(метил)станнат (CAS №1528-01-4, 769,7 мг, 706,2 мкл, 2,52 ммоль, 1,30 экв.), PdCl₂(PPh₃) (136,2 мг, 0,194 ммоль, 0,100 экв.). Реакцию перемешивали при 100°C в течение одного часа. ЖХ-МС показала только исходный материал, так что дополнительный PdCl₂(PPh₃) (136,0 мг, 0,194 ммоль, 0,10 экв.) добавляли в реакционную смесь. Смесь перемешивали при 100°C в течение четырех часов до завершения. Реакционную смесь фильтровали через дикалит и промывали с помощью ДХМ. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, ДХМ/MeOH 0-20% MeOH). Продукт и соответствующий дебромированный продукт нельзя разделить. Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом с получением (460 мг) коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 281,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: 5-Бром-2,3-дигидробензофуран-4-ол

В раствор кумаран-4-ола (5,0 г, 36,7 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (100 мл) добавляли порциями трибромид пиридиния (12,3 г, 38,6 ммоль, 1,05 экв.) при от -50°C до -40°C. Реакционную смесь перемешивали при от -50°C до -40°C в течение 30 мин., затем нагревали до к.т. и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали с помощью ДХМ и 1М водн. раствора HCl. Органический слой промывали 1М водн. раствором HCl и соевым раствором. Водные слои три раза экстрагировали из экстракта с помощью ДХМ. Объединенные органические

слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, 220 г, градиент от 0% до 20% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (4,59 г, выход 55%) в виде грязно-белого твердого вещества.

5 ЖХ-МС: $m/z = 214,9/216,9$ (изотопы Br) $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Шаг Д: 4-Бензилокси-5-бром-2,3-дигидробензофуран

В раствор 5-бром-2,3-дигидробензофуран-4-ола (4,59 г, 20,26 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (40 мл) добавляли карбонат калия (5,6 г, 40,51 ммоль, 2,0 экв.), а затем бензилбромид (4,89 г, 3,4 мл, 28,57 ммоль, 1,4 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (140 мл) и водой (30 мл). Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом (140 мл). Органические слои промывали водой (20 мл) и соевым раствором (20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 220 г, градиент 0% - 10% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (6,17 г, выход 95%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: $m/z = 305,1/307,0$ (изотопы Br) $[M+H]^+$, ИЭР пол.

20

Шаг Е: 2-(4-Бензилокси-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

В раствор 4-бензилокси-5-бром-2,3-дигидробензофуран (6,16 г, 19,18 ммоль, 1,0 экв.) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (5,47 г, 6 мл, 29,41 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (80 мл) добавляли по каплям 1,6 М н-бутиллитий, раствор в гексане (19 мл, 30,4 ммоль, 1,6 экв.) в течение 40 мин. при -76°C . Оставляли перемешиваться при -76°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь нагревали до -60°C , гасили насыщенным водн. раствором NH_4Cl (40 мл) при -60°C , нагревали до к.т. и затем экстрагировали этилацетатом (300 мл) и насыщенным водн. раствором NH_4Cl (40 мл). Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом (300 мл). Органические слои промывали соевым раствором (80 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 120 г, градиент 0% - 10% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения

35

(5,78 г, выход 81%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: $m/z = 353,1 [M+H]^+$, ИЭР пол.

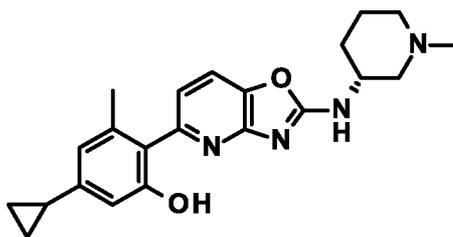
- Шаг Ж: 5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ол
- 5 Раствор 2-(4-бензоксикумаран-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (5,77 г, 15,6 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (70 мл) трижды поочередно вакуумировали и продували аргоном. Осторожно добавляли палладий на активированном угле, 10% в пересчете на Pd (577 мг, 0,542 ммоль, 0,035 экв.).
- 10 Реакционную колбу вакуумировали, продували аргоном, вакуумировали и продували водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при комнатной температуре в течение 3 ч. ЖХ/МС показала, что исходный материал все еще оставался, и добавляли метанол (10 мл). Реакционную колбу трижды поочередно вакуумировали и продували аргоном, вакуумировали и
- 15 затем продували водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь фильтровали и тщательно промывали смесью этилацетат/метанол. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (4,22 г, выход 98%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: $m/z = 263,2 [M+H]^+$, ИЭР пол.
- 20

- Шаг И: 5-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-6-метилоксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-2,3-дигидробензофуран-4-ол
- 25 В раствор 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)кумаран-4-ола (106,7 мг, 0,407 ммоль, 1,50 экв.) в 1,4-диоксане (1,85 мл) добавляли комплекс [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с дихлорметаном (26,6 мг, 0,033 ммоль, 0,120 экв.) и вышеуказанную смесь 5-хлор-*N*-[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]-6-метилоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин, загрязненного
- 30 соответствующим дебромированным соединением (156,2 мг, 0,271 ммоль, 1,00 экв.) и водой (0,923 мл). Реакцию продували аргоном в течение 5 мин. и затем добавляли карбонат калия (168,8 мг, 1,22 ммоль, 4,50 экв.). Реакцию перемешивали при 100°C в течение ночи. После завершения конверсии реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой дважды экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические
- 35 слои промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои

сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане). Продукт и побочный продукт нельзя разделить. Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал (60 мг) подвергали препаративной ВЭЖХ (YMC-Triart C₁₈, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм, АЦН/вода+0,1% ТЭА) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 9%) в виде грязно-белого твердого вещества и побочного продукта 5-[2-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]кумаран-4-ола (25 мг, выход 23%) в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС (указанное в заголовке соединение) м/з 393,2 [М-Н]⁺, ИЭР отр.

Пример 36:

5-Циклопропил-3-метил-2-[2-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол



Шаг А: 3-Циклопропил-5-метилфенол

Смесь 3-бром-5-метилфенола (5,0 г, 26,73 ммоль, 1,0 экв.), K₂CO₃ (7,39 г, 53,47 ммоль, 2,0 экв.) и циклопропилбороновой кислоты (6,89 г, 80,2 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (50 мл) и воде (10 мл) вакуумировали и повторно заполняли с N₂ трижды и Pd(dppf)Cl₂ (1956,16 мг, 2,67 ммоль, 0,1 экв.) добавляли в смесь. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов. Смесь выливали в 1н HCl (200 мл), затем экстрагировали этилацетатом (40 мл × 3), объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1) и очищали хроматографией на колонке C18 (0,1% ТФК в воде/MeCN). После лиофилизации 3-циклопропил-5-метилфенол (1,7 г, выход 43%) получали в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,37 (с., 2H), 6,27 (с., 1H), 2,20 (с., 3H), 1,80-1,72 (м., 1H), 0,91-0,84 (м., 2H), 0,62-0,57 (м., 2H).

Шаг Б: 5-Циклопропил-2-йод-3-метилфенол

В смесь 3-циклопропил-5-метилфенола (1,20 г, 8,1 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (100 мл) добавляли NaH (388,66 мг, 16,19 ммоль, 60% масс./масс., 2,0 экв.) при 0°C в атмосфере N₂, перемешивали в течение 30 минут, затем I₂ (1,64 г, 6,48 ммоль, 0,8 экв.) добавляли и перемешивали в течение 15,5 часов при 25°C. Смесь выливали в 1н HCl (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, петролейный эфир/этилацетат =10/1 и очищали хроматографией на колонке C18 (0,1% ТФК в воде/MeCN). После лиофилизации 2-йод-3,5-диметилфенол (6,9 г, выход 34%) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 6,53 (д., 1H), 6,36 (д., 1H), 2,35 (с., 3H), 1,77 (д.д., 1H), 0,94-0,89 (м., 2H), 0,65-0,57 (м., 2H)

15 Шаг В: 1-Бензилокси-5-циклопропил-2-йод-3-метилбензол

В раствор 5-циклопропил-2-йод-3-метилфенола (350,0 мг, 1,28 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (7 мл) добавляли K₂CO₃ (352,94 мг, 2,55 ммоль, 2,0 экв.) порционно, а затем бензилбромид (0,46 мл, 3,83 ммоль, 3,0 экв.) добавляли по каплям и реакцию перемешивали при 25°C в течение 2 ч. в атмосфере азота. Реакцию гасили водой (50 мл), экстрагировали с помощью ЭА (100 мл × 3), промывали солевым раствором (20 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат =20:1) с получением 1-бензилокси-5-циклопропил-2-йод-3-метилбензола (450 мг) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,42 (д., 2H), 7,29 (д., 2H), 7,22 (д., 1H), 6,55 (д., 1H), 6,38 (д., 1H), 5,01 (с., 2H), 2,29 (с., 3H), 1,78-1,68 (м., 1H), 0,88-0,81 (м., 2H), 0,80-0,74 (м., 2H), 0,58-0,51 (м., 2H)

30 Шаг Г: 2-(2-Бензилокси-4-циклопропил-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

В смесь 1-бензилокси-5-циклопропил-2-йод-3-метилбензола (250,0 мг, 0,69 ммоль, 1,0 экв.) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (229,88 мг, 1,24 ммоль, 1,8 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли nBuLi (0,41 мл, 1,03 ммоль, 1,5 экв.) по каплям в атмосфере N₂ в течение 1 ч. Затем смесь перемешивали при -60°C в течение 30 мин. Смесь выливали в раствор NH₄Cl (15 мл) и экстрагировали

этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, петролейный эфир/этилацетат =50/1 с получением 2-(2-бензилокси-4-циклопропил-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (250,0 мг) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,47 (д., 2H), 7,38-7,25 (м., 3H), 6,49 (д., 2H), 5,00 (с., 2H), 2,27 (с., 3H), 1,84 (д.д., 1H), 1,27 (с., 12H), 0,96-0,84 (м., 3H), 0,68-0,62 (м., 2H).

10 Шаг Д: 5-(2-Бензилокси-4-циклопропил-6-метилфенил)-N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]оксазоло-[4,5-*b*]пиридин-2-амин

Смесь 2-(2-бензилокси-4-циклопропил-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (105,36 мг, 0,29 ммоль, 2,0 экв.), K₂CO₃ (39,97 мг, 0,29 ммоль, 2,0 экв.) и 5-бром-N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]оксазоло [4,5-*b*]пиридин-2-амина (45,0 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) дегазировали и продували N₂ трижды и Pd(dppf)Cl₂ (10,58 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) добавляли в смесь. Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (20 мл), экстрагировали с помощью ЭА (20 мл × 3), промывали солевым раствором (20 мл), органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, выход 36%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: м/з 469,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

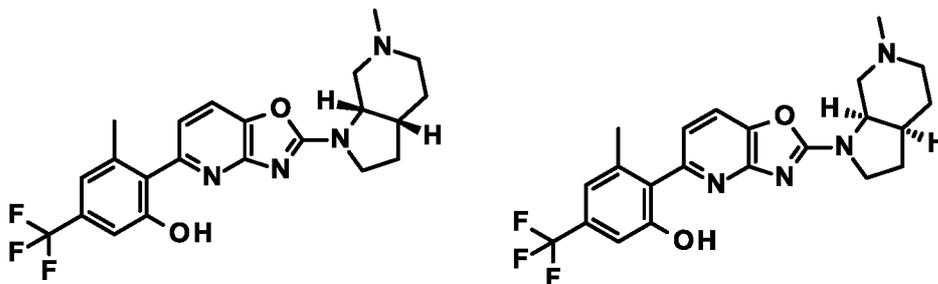
25 Шаг Е: 5-Циклопропил-3-метил-2-[2-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол

В раствор 5-(2-бензилокси-4-циклопропил-6-метилфенил)-N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амина (15,0 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (0,5 мл) и ВВг₃ (0,5 мл, 0,6 ммоль, 4,39 экв.) добавляли в смесь. Смесь перемешивали при -65°C в течение 1 ч. Сначала добавляли кубик льда в реакционный раствор, а затем медленно добавляли метанол, чтобы погасить реакцию. Наконец, аммиак использовали для регулирования pH. Смесь концентрировали под пониженным давлением и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (0,1% ТФК) и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (0,1% ТФК) и препаративной ВЭЖХ (Метод: колонка 3_Phenomenex Luna C18 75 × 30 мм × 3 мкм, Условие: вода (ТФК)-АЦН, начальное значение В: 16, конечное значение В: 36, Время градиента (мин.): 8; 100% В, Время

удержания (мин.): 2; Расход (мл/мин.): 25; Впрыски 1 HPLC 99). После лиофилизации указанное в заголовке соединение получали в виде желтого твердого вещества (2,77 мг, выход 5%). ЖХ-МС: m/z 379,2 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

5 **Пример 37а и 37б:**

2-[2-[(3аS,7аR)-6-Метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-
с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол
или 2-[2-[(3аR,7аS)-6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-
с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол
10 и 2-[2-[(3аR,7аS)-6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-
ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)-фенол или 2-[2-
[(3аS,7аR)-6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-
ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

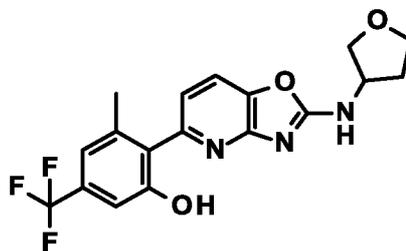


15 В запаянную пробирку в желтую суспензию 5-хлор-2-(6-метил-3,3а,4,5,7,7а-
гексагидро-2Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (*пример 20,*
шаг 1) (70 мг, 237 мкмоль, 1,00 экв.) и 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (CAS №2557358-06-0, 107,3 мг, 88,7
мкл, 355 мкмоль, 1,50 экв.) в 1,4-диоксане (2,4 мл) и воде (0,60 мл) добавляли при
20 перемешивании карбонат цезия (231 мг, 710 мкмоль, 3,00 экв.) при комнатной
температуре, с последующим добавлением XPhos Pd G3 (20,0 мг, 23,7 мкмоль, 0,10
экв.) в атмосфере аргона. Затем аргон барботировали через желтую реакционную
смесь в течение 3 минут. Темно-желтую реакционную смесь нагревали до 100°C
(масляная баня) в течение 16 часов. Черную реакционную смесь охлаждали до
25 комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом дважды (2х ~50 мл).
Органические слои промывали водой (~20 мл) и солевым раствором (~20 мл).
Водные слои повторно экстрагировали этилацетатом (~40 мл). Объединенные
органические экстракты сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и
концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт абсорбировали на
30 ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель; 0 %-10 % метанола

в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (86 мг, 76%) в виде светло-коричневой пены, которую непосредственно подвергали хиральному разделению (хиральная колонка II, 5 мкм, 250x20 мм, расход: 90 мл/мин.; СФХ). ЖХ-МС: м/з 433,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.; с получением первой фракции **37a** (39 мг, выход 43%) и второй фракции **37б** (37 мг, выход 40%), обе в виде светло-коричневой пены. ЖХ-МС м/з: 433,2 433,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 38:

**(рац)-3-Метил-2-[2-(тетрагидрофуран-3-иламино)оксазоло[4,5-
10 b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенол**



Шаг А: 5-Хлор-N-тетрагидрофуран-3-илоксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин

В раствор 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-b]пиридина (CAS №1783370-92-2, 131 мг, 0,62 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане, очень сухом (2 мл), добавляли коммерчески доступный тетрагидрофуран-3-иламин (CAS №88675-24-5, 64,8 мг, 63,6 мкл, 0,744 ммоль, 1,20 экв.), а затем триэтиламин (81,6 мг, 112 мкл, 0,806 ммоль, 1,30 экв.). Светло-коричневый раствор перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом (30 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (15 мл). Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом (30 мл). Органические слои промывали водой (10 мл) и соевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (SiO₂; 0-90% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (133 мг, 90%) в виде белого
25 твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 240,1; 242,1 (изотопы Cl) [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: (рац)-3-Метил-2-[2-(тетрагидрофуран-3-иламино)оксазоло[4,5-
b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенол

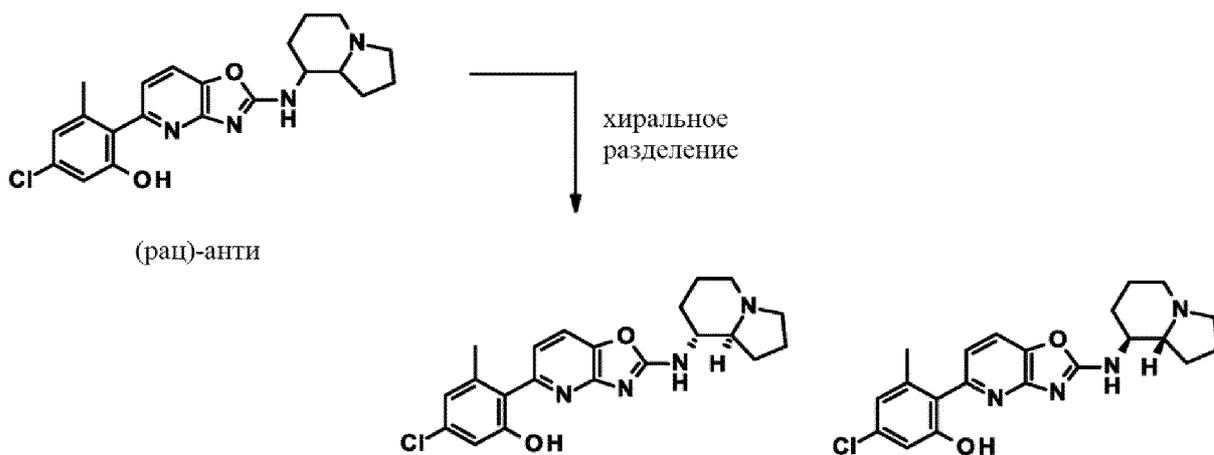
В запаиваемой пробирке смесь вышеуказанного (5-хлороксазоло[4,5-
30 b]пиридин-2-ил)-тетрагидрофуран-3-иламина (40 мг, 0,167 ммоль, 1,00 экв.), [2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (CAS №2557358-06-

0, 51,4 мг, 0,234 ммоль, 1,40 экв.) и карбоната калия (103,8 мг, 0,751 ммоль, 4,50 экв.) перемешивали в 1,4-диоксане (2,29 мл) и воде (1,14 мл). Аргон барботировали через смесь в течение 2 мин., затем катализатор комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(ii) дихлорида и дихлорметана (16,4 мг, 0,02 ммоль, 0,12 экв.) добавляли наконец. Запаянную пробирку перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2x 20 мл) и полунасыщенным раствором NH₄Cl (20 мл). Органические слои промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток (112 мг) подвергали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-triart C₁₈, 12 нм, 5 мкм, 100 x30 мм; CAN/ вода+0,1% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (5 мг, 8%) виде белого аморфного высушенного сублимацией твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 380,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

15 **Примеры 39, 40 и 41:**

5-Хлор-3-метил-2-[2-[[*рац*-(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол, 2-[2-[[(8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенол и 2-[2-[[(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенол

20



25 Шаг А: 5-Хлор-N-[*рац*-(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин

В раствор вышеуказанного 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 150 мг, 0,710 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли [*rac*-(8*R*,8*aS*)-индолизидин-8-ил]амин (CAS №1993250-73-9, 115,9 мг, 0,785 ммоль, 1,106 экв.), а затем триэтиламин (111 мкл, 0,796 ммоль, 1,121 экв.).

5 Светло-коричневый раствор перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение еще 4 ч. Осадок образовывался, который растирали в эфире с получением требуемого продукта в виде белого твердого вещества (105 мг, 51%). ЖХ-МС: м/з 293,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

10 Шаг Б: 2-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8*a*-Октагидроиндолизин-8-иламино)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенол (*rac* анти)

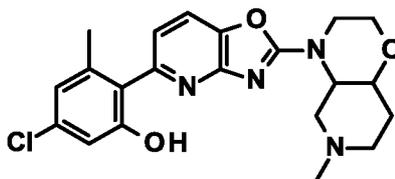
Смесь вышеуказанного 5-хлор-*N*-[*rac*-(8*S*,8*aR*)-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-октагидроиндолизин-8-ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин (*шаг А*) (105 мг, 0,359 ммоль, 1,00 экв.), (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновая кислота (CAS # 1207961-50-9, 96,3 мг, 0,516 ммоль, 1,440 экв.) 1,44 экв.), карбоната цезия (172,9 мг, 0,531 ммоль, 1,48 экв.) и Xphos-Pd-G3 (31,3 мг, 0,037 ммоль, 0,103 экв.) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и воде (0,375 мл) продували аргоном и перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали ~30 мл этилацетата и ~5 мл воды. Водный слой экстрагировали из экстракта с помощью ~30 мл этилацетата. Органические слои промывали ~5 мл воды и ~5 мл солевого раствора. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент 0% - 10% (метанола + 2% NH₄OH) в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (34 мг). ЖХ-МС: м/з 397,3 [M-H]⁻, ИЭР отр.

30 Шаг В: 2-[2-[[8*R*,8*aS*]-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-Октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенол или 2-[2-[[8*S*,8*aR*]-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенол и 2-[2-[[8*S*,8*aR*]-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенол или 2-[2-[[8*R*,8*aS*]-1,2,3,5,6,7,8,8*a*-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенол

Смешанные фракции очищали препаративной ВЭЖХ (СФХ, 20-40% MeOH+0,2% ДЭА, колонка AD-H) с получением двух фракций: первую (**пример 41**) элюировали при к.т. = 3,11 мин., (11,7 мг, 100% э.и.) и вторую (**пример 40**) элюировали при к.т.= 3,97 мин. (13 мг, 100% э.и.) обе в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 397,3 [M-H]⁻, ИЭР отр.

Пример 42:

5-Хлор-3-метил-2-[2-(6-метил-3,4а,5,7,8,8а-гексагидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-4-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенол



10

Шаг А: 4-(5-Хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-6-метил-3,4а,5,7,8,8а-гексагидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин

В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-b]пиридина (CAS №1783370-92-2, 242 мг, 1,21 ммоль, 1,00 экв.) и 6-метил-2,3,4,4а,5,7,8,8а-октагидропиридо[4,3-b][1,4]оксазина (245 мг, 1,57 ммоль, 1,30 экв.) в 1,4-диоксане, очень сухом (4 мл) и N-метил-2-пирролидиноне, очень сухом (2 мл) добавляли при комнатной температуре триэтиламин (244 мг, 336 мкл, 2,41 ммоль, 2,00 экв.). Эту реакционную смесь перемешивали в запаянной пробирке при 110°C в течение 16 часов. Реакция не завершалась, так что температуру повышали до 150°C и перемешивание продолжали в течение 4 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Органические слои промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 0-50 % этилацетата в гептане; затем этилацетат:метанол 9:1 (об./об.) с получением указанного в заголовке соединения (233 мг, 63%) в виде светло-коричневой пены. ЖХ-МС: м/з 309,1 ([{³⁵Cl}M+H]⁺), 311,1 ([{³⁷Cl}M+H]⁺), ИЭР пол.

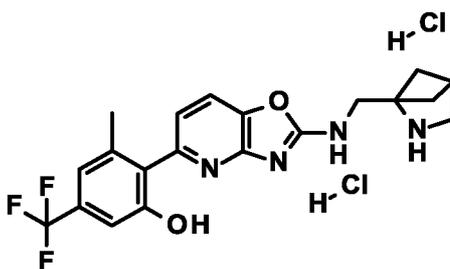
Шаг Б: 5-Хлор-3-метил-2-[2-(6-метил-3,4а,5,7,8,8а-гексагидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-4-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенол

30

В запаянной пробирке смесь вышеуказанного 4-(5-хлороксазола[4,5-
b]пиридин-2-ил)-6-метил-3,4а,5,7,8,8а-гексагидро-2Н-пиридо[4,3-*b*][1,4]оксазина
(73 мг, 0,236 ммоль, 1,00 экв.), (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой
кислоты (CAS №1207961-50-9, 88,1 мг, 0,473 ммоль, 2,00 экв.) и карбоната калия
5 (147 мг, 1,06 ммоль, 4,50 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (1 мл) перемешивали и
аргон барботировали через смесь в течение 2 мин., затем катализатор комплекс
1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(ii) дихлорида и дихлорметана (28,9
мг, 0,035 ммоль, 0,15 экв.) добавляли наконец. Запаянную пробирку перемешивали
при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом
10 (2х 20 мл) и полунасыщенным раствором NH₄Cl (20 мл). Органические слои
промывали водой (30 мл) и солевым раствором (30 мл). Объединенные
органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали
под вакуумом. Остаток (110 мг) очищали флэш-хроматографией (силикагель,
градиент 0% - 100% (дихлорметан:метанол:NH₄OH 110:10:1) в дихлорметане), а
15 затем дополнительной очисткой на препаративной ВЭЖХ с получением указанного
в заголовке соединения (4 мг, 4%) в виде белого аморфного высушенного
сублимацией твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 413,1 ([{³⁵Cl}M-H]⁺), 415,1 ([{³⁷Cl
{M-H]⁺), ИЭР отр.

20 **Пример 43:**

**2-[2-(2-Азабицикло[2.1.1]гексан-1-илметиламино)оксазола[4,5-
b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола дигидрохлорида**



25 **Шаг А: трет-Бутил-1-[[5-хлороксазола[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]метил]-
2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат**

В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазола[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2,
111 мг, 553,2 мкмоль, 1,000 экв.) и триэтиламина (112 мг, 154 мкл, 1,11 ммоль, 2,00
экв.) в 1,4-диоксане, очень сухом (1 мл) и *N*-метил-2-пирролидиноне, очень сухом
(1 мл) добавляли при комнатной температуре трет-бутил-1-(аминометил)-2-
30 азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат (153 мг, 719 мкмоль, 1,30 экв.). Эту

реакционную смесь перемешивали в запаянной пробирке при 120°C в течение 16 часов. Температуру повышали до 150°C и перемешивание продолжали в течение 2 часов до полного превращения. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Органические слои промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 0-50% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (156 мг, 77,29%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 365,2 ($[{35\text{Cl}}\text{M}+\text{H}]^+$), 367,2 ($[{37\text{Cl}}\text{M}+\text{H}]^+$), ИЭР пол.

Шаг Б: *трет*-Бутил-1-[[[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]метил]-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилат

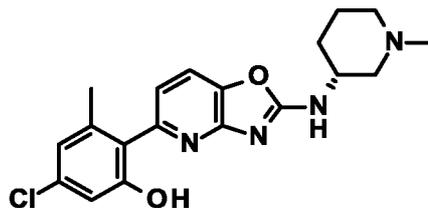
Смесь вышеуказанного *трет*-бутил-1-[[[5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]метил]-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (154 мг, 422 мкмоль, 1,00 экв.), 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (283,4 мг, 844 мкмоль, 2,000 экв.) и карбоната калия (280 мг, 2,03 ммоль, 4,80 экв.) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (2 мл). Герметично закрываемую пробирку продували аргоном и добавляли комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(ii) дихлорида и дихлорметана (51,7 мг, 63,3 мкмоль, 0,15 экв.). Снова продували аргоном и запаянную пробирку перемешивали при 100°C (масляная баня) в течение 16 ч. В атмосфере аргона метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий(ii) (XPhos Pd G3) (71,5 мг, 84,4 мкмоль, 0,20 экв.) и карбонат цезия (137,5 мг, 422 мкмоль, 1,00 экв.) добавляли и продолжали перемешивание при 110°C (масляная баня) в течение еще 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (20 мл) и насыщ. раствором NH₄Cl (20 мл), затем экстрагировали дихлорметаном (3x 30 мл). Органические слои промывали соевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (SiO₂; 0-50% этилацетата в гептане), с последующим растиранием в гептане с получением указанного в заголовке соединения (91 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 505,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: 2-[2-(2-Азабицикло[2.1.1]гексан-1-илметиламино)оксазоло[4,5-
b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола дигидрохлорид

В раствор вышеуказанного *трет*-бутил-1-[[[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]метил]-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (89 мг, 176 мкмоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (4 мл) и метаноле (2 мл) добавляли при комнатной температуре по каплям 4 М HCl в диоксане (441 мкл, 1,76 ммоль, 10,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 20 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с последующей кристаллизацией с EtOH/ЭА/гептаном с получением указанного в заголовке соединения в виде 1:2 гидрохлорида (74 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 403,2 [M-H]⁻, ИЭР отр.

Пример 44:

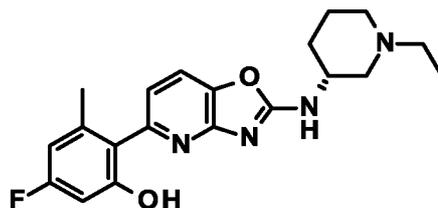
5-Хлор-3-метил-2-[2-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-
b]пиридин-5-ил]фенол



Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-коричневого порошка, ЖХ-МС: *m/z* 373,2 [M+H]⁺, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в **примере 19**, начиная с 5-хлор-*N*-[(*3R*)-1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амина (*пример 15, шаг 1*) и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (*CAS №1207961-50-9*).

Пример 45:

2-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-
фтор-3-метилфенол



Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества, ЖХ-МС: *m/z* 371,3 [M+H]⁺, ИЭР пол., используя химию, подобную

описанной в примере 19, начиная с 5-хлор-*N*-[(3*R*)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин (пример 14, шаг 1) и (4-фтор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту **промежуточное соединение А** (см. получение ниже).

5

Промежуточное соединение А: (4-Фтор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновая кислота

Шаг А: 2-Бром-4-фтор-6-метиланилин

10 Раствор 4-фтор-2-метиланилина (CAS №452-71-1, 200 г, 1,60 моль) в ДМФ (3000 мл) охлаждали до -10°C, затем *N*-бромсукцинимид (313 г, 1,76 моль, 1,1 экв.) добавляли порциями при ниже 30°C. После добавления смесь перемешивали при 25°C в течение 3 ч. Реакционную смесь растворяли в H₂O (6000 мл) и затем экстрагировали с помощью EtOAc (2000 мл * 2). Органические слои промывали соевым раствором (1000 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под 15 пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (230 г, выход 71%) в виде пурпурной жидкости. ЖХ-МС *m/z* 204,0, [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 4-Фтор-2-метокси-6-метиланилин

20 В раствор вышеуказанного 2-бром-4-фтор-6-метиланилина (230 г, 1,13 моль) в MeOH (460 мл) добавляли метилат натрия (1150 мл, 5,75 моль) и йодид меди (236 г, 1,24 моль). Затем смесь перемешивали при 65°C в течение 4 ч. Смесь гасили с помощью NH₄Cl (водн. насыщ. 3000 мл), затем фильтровали и раствор экстрагировали с помощью EtOAc (2000 мл * 2). Органический слой промывали соевым раствором (1000 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под 25 пониженным давлением с получением остатка. Остаток очищали хроматографией (силикагель, петролейный эфир: этилацетат =от 10: 1 до 5:1 с получением 25 указанного в заголовке соединения (127 г, выход 73%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 6,47 (т.д., 2 H), 3,84 (с., 3 H) 2,17 (с., 3 H).

Шаг В: 5-Фтор-2-йод-1-метокси-3-метилбензол

30 В смесь тетрафторборной кислоты (317 г, 1,44 моль, 40% в воде) и воды (160 мл) добавляли вышеуказанный 4-фтор-2-метокси-6-метиланилин (80,0 г, 516 ммоль), затем смесь охлаждали до 0~5°C и добавляли EtOH (80,0 мл). Затем смесь нитрита натрия (39,1 г, 567 ммоль) в воде (80,0 мл) добавляли по каплям в реакционный раствор при 0~5°C. После добавления смесь перемешивали в течение 0,5 ч. при 0-5°C. Смесь фильтровали, осадок на фильтре собирали и растворяли в 35 воде (400 мл). Затем раствор йодида калия (128 г, 773 ммоль) в воде (400 мл)

добавляли по каплям при 10~20°C. После добавления реакционную смесь перемешивали при 20~30°C в течение 1 ч. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (500 мл * 2), затем органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир: этилацетат = от 1 : 0 до 10: 1) с получением указанного в заголовке соединения (62,6 г, выход 46%) в виде светло-желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 6,59-6,73 (м., 1H), 6,42 (д.д., 1H), 3,86 (с., 3H) 2,46 (с., 3H).

Шаг Г: 2-(4-Фтор-2-метокси-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

В раствор вышеуказанного 5-фтор-2-йод-1-метокси-3-метилбензола (70,0 г, 263 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (97,9 г, 526 ммоль) в ТГФ (350 мл) охлаждали до -20°C в атмосфере N₂, затем хлорид изопропилмагния - хлорид лития (243 мл, 316 ммоль) добавляли ниже -10°C. После добавления реакционную смесь нагревали до 20~30°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь гасили с помощью водн. насыщ. NH₄Cl (350 мл), и экстрагировали с помощью EtOAc (300 мл * 2), органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под пониженным давлением с получением остатка. Остаток суспендировали *n*-гептаном (140 мл) при 0~10°C в течение 0,5 ч., затем фильтровали и осадок на фильтре сушили под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (46,0 г, 173 ммоль, выход 66%) в виде грязно-белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 6,46 (д.д., 1H), 6,37 (д.д., 1H), 3,74 (с., 3H), 2,34 (с., 3H), 1,38 (с., 12H).

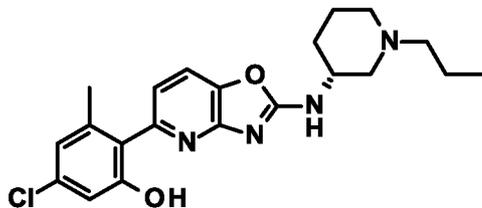
Шаг Д: (4-Фтор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновая кислота

В раствор вышеуказанного 2-(4-фтор-2-метокси-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (46,0 г, 173 ммоль) в дихлорметане (460 мл) охлаждали до -20 ~ 0°C, затем трибромид бора (86,6 г, 346 ммоль) добавляли ниже 0°C. Реакционную смесь перемешивали при -20~0°C в течение 0,5 ч. Реакционную смесь гасили с помощью МТБЭ (120 мл) ниже 0°C. Затем смесь фильтровали и осадок на фильтре собирали и суспендировали с помощью H₂O (80 мл) при 15 ~ 25°C в течение 0,5 ч. Затем смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью H₂O (20 мл). Осадок на фильтре сушили при 30 ~ 35°C под вакуумом. Остаток суспендировали с помощью EtOAc (40 мл) и *n*-гептана (80 мл) при 20-30°C в течение 0,5 ч., затем фильтровали и осадок на фильтре сушили под вакуумом при 30~35°C с получением указанного в заголовке соединения (13,2 г, выход 45%) в

виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3): $\delta = 6,40$ (д.д., 1 H), 6,30 (д.д., 1 H), 2,20 (с., 3 H).

Пример 46:

5 **5-Хлор-3-метил-2-[2-[[*(3R)*-1-пропил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол**



Шаг 1: трет-Бутил-*N*-[[*(3R)*-1-пропил-3-пиперидил]карбамат

В раствор трет-бутил-*N*-[[*(3R)*-3-пиперидил]карбамата (CAS №309956-78-3,
10 1,00 г, 4,99 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (1,63 г, 2,2 мл, 12,6 ммоль, 2,52 экв.) с последующим добавлением по каплям 1-йодпропана (1,01 г, 0,580 мл, 5,95 ммоль, 1,19 экв.). Раствор перемешивали при 40°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным водн. раствором NaHCO_3 и затем
15 экстрагировали этилацетатом. Водный слой дважды экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент 0% - 10% метанола в
20 дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (1,14 г, выход 89%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 243,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

Шаг 2: (*3R*)-1-Пропилпиперидин-3-амин гидрохлорид

25 В раствор трет-бутил-*N*-[[*(3R)*-1-пропил-3-пиперидил]карбамата (пример 46, шаг 1) (320 мг, 1,25 ммоль, 1,00 экв.) в дихлорметане (3,2 мл) и метанола (1,6 мл) добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане (3,0 мл, 12,0 ммоль, 9,57 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением указанного в
30 заголовке соединения (408 мг, выход 91%, чистота 50%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС: m/z 143,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

Шаг 3: 5-Хлор-N-[(3R)-1-пропил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин

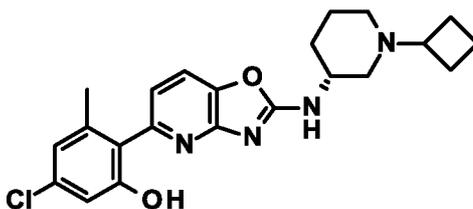
В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-b]пиридина (CAS №1783370-92-2, 220 мг, 1,04 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (2,0 мл) добавляли (3R)-1-пропилпиперидин-3-амин гидрохлорида (*пример 46, шаг 2*) (402 мг, 1,12 ммоль, 1,08 экв., чистота 50%), а затем триэтиламин (366 мг, 0,504 мл, 3,62 ммоль, 3,47 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25г, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (274 мг, выход 85%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 295,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 4: 5-Хлор-3-метил-2-[2-[[[(3R)-1-пропил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенол

Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтой пены, ЖХ-МС: *m/z* 401,2 [M+H]⁺, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 19, начиная с 5-хлор-N-[(3R)-1-пропил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин (*пример 46, шаг 3*) и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (CAS №1207961-50-9).

Пример 47:

5-Хлор-2-[2-[[[(3R)-1-циклобутил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенол



30

Шаг 1: трет-Бутил-N-[(3R)-1-циклобутил-3-пиперидил]карбамат

В раствор циклобутанона (CAS №1191-95-3, 1,05 г, 14,98 ммоль, 1,50 экв.) в дихлорметане (22 мл) добавляли трет-бутил-*N*-[(3*R*)-3-пиперидил]карбамат (CAS №309956-78-3, 2,00 г, 9,99 ммоль, 1,00 экв.), ацетат натрия (901 мг, 10,98 ммоль, 1,10 экв.) и уксусную кислоту (661 мг, 0,630 мл, 11,0 ммоль, 1,10 экв.). Триацетоксиборгидрид натрия (2,75 г, 12,98 ммоль, 1,30 экв.) добавляли за три порции и реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Реакционную смесь делали основной насыщенным водн. раствором NaHCO₃ и насыщенным водн. раствором Na₂CO₃, а затем экстрагировали трижды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 40 г, градиент 0% - 5% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (1,92 г, выход 72%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 255,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 2: 5-Хлор-*N*-[(3*R*)-1-циклобутил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин

В раствор трет-бутил-*N*-[(3*R*)-1-циклобутил-3-пиперидил]карбамата (*пример 47, шаг 1*) (204 мг, 0,76 ммоль, 1,15 экв.) в дихлорметане (5,6 мл) добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (1,63 г, 1,1 мл, 14,28 ммоль, 21,5 экв.). Оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток отбирали в 1,4-диоксане (0,800 мл) и триэтиламин (363 мг, 0,500 мл, 3,59 ммоль, 5,41 экв.) добавляли, а затем 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридин (CAS №1783370-92-2, 140 мг, 0,66 ммоль, 1,00 экв.). Коричневый раствор перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Триэтиламин (181,5 мг, 0,250 мл, 1,79 ммоль, 2,71 экв.) добавляли при комнатной температуре и реакцию смесь перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и насыщенным водн. раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент 0% - 10% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке

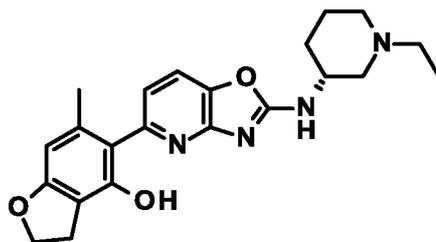
соединения (121 мг, выход 57%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 307,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

5 Шаг 3: 5-Хлор-2-[2-[[*(3R)*-1-циклобутил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол

10 Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-коричневого порошка, ЖХ-МС: m/z 413,2 $[M+H]^+$, ИЭР пол., используя химию, подобную описанную в примере 19, начиная с 5-хлор-*N*-[[*(3R)*-1-циклобутил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин]а (пример 47, шаг 2) и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (CAS №1207961-50-9).

Пример 48:

15 **5-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-6-метил-2,3-дигидробензофуран-4-ол**



20 Шаг 1: 1-(2-Бензилокси-6-гидрокси-4-метилфенил)этанон
 В раствор 1-(2,6-дигидрокси-4-метилфенил)этанона (CAS №1634-34-0, 5,1 г, 30,69 ммоль, 1,00 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (35 мл) добавляли карбонат калия (4,38 г, 31,69 ммоль, 1,03 экв.), а затем бензилбромид (5,46 г, 3,8 мл, 31,95 ммоль, 1,04 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали насыщенным водн. раствором NH_4Cl и трижды дихлорметаном. Органические слои промывали солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25 220 г, градиент 5% - 20% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (4,94 г, выход 50%, чистота 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 257,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

30 Шаг 2: 4-Бензилокси-6-метилбензофуран-3-он

В раствор 1-(2-бензилокси-6-гидрокси-4-метилфенил)этанона (*пример 48, шаг 1*) (2,81 г, 8,77 ммоль, 1,00 экв., чистота 80%) в тетрагидрофуране (40 мл) при -76°C добавляли хлортриметилсилан (2,91 г, 3,4 мл, 26,79 ммоль, 3,05 экв.) с последующим добавлением по каплям 1 М бис(триметилсилил)амида лития, раствор в тетрагидрофуране/этилбензоле (18,92 г, 22 мл, 22 ммоль, 2,51 экв.), поддерживая внутреннюю температуру ниже -65°C. После завершения добавления ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и *N*-бромсукцинимид (1,90 г, 10,68 ммоль, 1,22 экв.) добавляли за три порции при 0°C. Позволяли перемешиваться при 0°C в течение 20 минут и при комнатной температуре в течение 1 часа и затем добавляли 1 М водн. раствор NaOH (10 мл, 10 ммоль, 1,14 экв.) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Выливали в ледяной 1 М раствор HCl и экстрагировали этилацетатом. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 80 г, градиент 0% - 20% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (1,63 г, выход 66%, чистота 90%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 255,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 3: 4-Бензилокси-6-метил-2,3-дигидробензофуран-3-ол

В частичный раствор 4-бензилокси-6-метилбензофуран-3-она (*пример 48, шаг 2*) (1,05 г, 3,71 ммоль, 1,00 экв., чистота 90%) в метаноле (10 мл) и тетрагидрофуране (5 мл) добавляли боргидрид натрия (422 мг, 11,15 ммоль, 3,00 экв.) за три порции при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой и затем экстрагировали трижды дихлорметаном. Органические слои промывали соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,03 г, выход 87%, чистота 80%) в виде светло-коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 239,1 [M-H₂O+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 4: 6-Метил-2,3-дигидробензофуран-4-ол

В автоклав загружали 4-бензилокси-6-метил-2,3-дигидробензофуран-3-ол (пример 48, шаг 3) (1,03 г, 3,21 ммоль, 1,00 экв.) и метанол (32 мл). Pd(OH)₂/C 20% Нет 60-1 (103 мг, 0,06 ммоль, 0,015 экв.) добавляли в атмосфере аргона. Реактор герметизировали, вакуумировали и нагревали до 40°C перед заполнением газобразным водородом (устанавливали давление реакции 5 бар). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 18 ч. Затем реактор осторожно продували, реакцию смесь фильтровали (Pall Acrodisc CR 25 мм шприцевой фильтр 0,45 мкм) и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (556 мг, выход 92%, чистота 80%) в виде коричневого масла, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС: *m/z* 151,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 5: 4-Бензилокси-6-метил-2,3-дигидробензофуран

В раствор 6-метил-2,3-дигидробензофуран-4-ола (пример 48, шаг 4) (393 мг, 2,09 ммоль, 1,00 экв., чистота 80%) в ацетонитриле (4,4 мл) добавляли карбонат калия (582 мг, 4,21 ммоль, 2,01 экв.), а затем бензилбромид (546 мг, 0,38 мл, 3,20 ммоль, 1,53 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 80 г, градиент 0% - 5% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (379 мг, выход 60%, чистота 80%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: *m/z* 241,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 6: 4-Бензилокси-5-бром-6-метил-2,3-дигидробензофуран

В раствор 4-бензилокси-6-метил-2,3-дигидробензофурана (пример 48, шаг 5) (377 мг, 1,26 ммоль, 1,00 экв., чистота 80%) в дихлорметане (14 мл) добавляли порциями *N*-бромсукцинимид (294 мг, 1,65 ммоль, 1,32 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5,5 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали трижды дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент 0% - 5%

этилацетата в гептане). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и повторно очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент 0% - 50% дихлорметана в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (370 мг, выход 65%, чистота 70%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: m/z 319,0; 321,0 (изотопы Br) $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Шаг 7: 2-(4-Бензилокси-6-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

10 В раствор 4-бензилокси-5-бром-6-метил-2,3-дигидробензофурана (*пример 48, шаг 6*) (490 мг, 1,07 ммоль, 1,00 экв., чистота 70%) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (CAS №61676-62-8, 438 мг, 0,48 мл, 2,35 ммоль, 2,19 экв.) в тетрагидрофуране (6,4 мл) добавляли по каплям 1,6 М н-бутиллитий, раствор в гексанах (1,5 мл, 2,40 ммоль, 2,23 экв.) при -76°C . Оставляли
15 перемешиваться при -76°C в течение 3 часов. Реакционную смесь нагревали до -60°C , гасили насыщенным водн. раствором NH_4Cl при -60°C , нагревали до комнатной температуры и затем экстрагировали этилацетатом. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали соевым
20 раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент 0% - 10% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (305 мг, выход 62%, чистота 80%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: m/z 367,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

25 Шаг 8: 6-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ол

Раствор 2-(4-бензилокси-6-метил-2,3-дигидробензофуран-5-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (*пример 48, шаг 7*) (300 мг, 0,66 ммоль, 1,00 экв.,
30 чистота 80%) в этилацетате (3,2 мл) и метаноле (0,80 мл) трижды поочередно вакуумировали и продували аргоном. Добавляли палладий на активированном угле, 10% в пересчете на Pd (30 мг, 0,03 ммоль, 0,04 экв.). Реакционную колбу вакуумировали, продували аргоном, вакуумировали и продували водородом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (баллон) при комнатной
35 температуре в течение 2,5 часов. Реакционную смесь фильтровали и тщательно

промывали смесью этилацетат/метанол. Фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (225 мг, выход 99%, чистота 80%) в виде бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 277,0 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

5

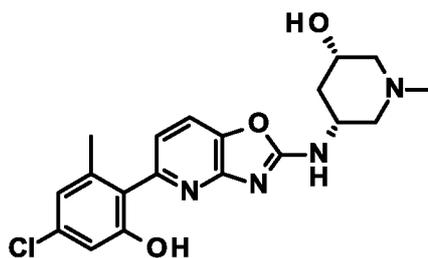
Шаг 9: 5-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиеридил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-6-метил-2,3-дигидробензофуран-4-ол

Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-коричневого твердого вещества, ЖХ-МС: m/z 395,3 $[M+H]^+$, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 19, начиная с 5-хлор-*N*-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин] (пример 14, шаг 1) и 6-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2,3-дигидробензофуран-4-ола (пример 48, шаг 8).

15

Пример 49:

(3*S*,5*R*)-5-[[5-(4-Хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]-1-метилпиперидин-3-ол



20

Шаг 1: трет-Бутил-(3*R*,5*S*)-3-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-5-гидрокси-1-карбоксилат

В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 200 мг, 0,95 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (1,9 мл) добавляли трет-бутил-(3*R*,5*S*)-3-амино-5-гидрокси-1-карбоксилат (CAS №1932513-59-1, 236 мг, 1,09 ммоль, 1,15 экв.), а затем триэтиламин (112 мг, 0,154 мл, 1,10 ммоль, 1,17 экв.). Коричневый раствор перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% -

30

5% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (257 мг, выход 66%, чистота 90%) в виде грязно-белой пены. ЖХ-МС: m/z 369,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

5 Шаг 2: (3*S*,5*R*)-5-[(5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]пиперидин-3-ола гидрохлорид

10 В раствор трет-бутил-(3*R*,5*S*)-3-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (*пример 49, шаг 1*) (252 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв., чистота 90%) в дихлорметане (1,2 мл) и метаноле (0,60 мл) добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане (1,5 мл, 6,00 ммоль, 9,76 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 часов. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (268 мг, выход 99%, чистота 70%) в виде грязно-белого пены, которую использовали без дополнительной очистки. ЖХ-МС: m/z 269,0 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

15 Шаг 3: (3*S*,5*R*)-5-[(5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-1-метилпиперидин-3-ол

20 В смесь (3*S*,5*R*)-5-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]пиперидин-3-ола гидрохлорида (*пример 49, шаг 2*) (264 мг, 0,61 ммоль, 1,00 экв., чистота 70%) в 1,2-дихлорэтаноле (6,5 мл) добавляли триэтиламин (94 мг, 0,130 мл, 0,93 ммоль, 1,54 экв.). Оставляли перемешиваться в течение 5 минут при комнатной температуре. Формальдегид, 37% водный раствор (65 мг, 0,060 мл, 0,81 ммоль, 1,33 экв.) добавляли, а затем триацетоксиборгидрид натрия (386 мг, 1,82 ммоль, 3,01 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа перед добавлением дополнительного формальдегида, 37% водного раствора (65 мг, 0,060 мл, 0,81 ммоль, 1,33 экв.), а затем триацетоксиборгидрид натрия (193 мг, 0,91 ммоль, 1,50 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном и насыщенным водн. раствором NaHCO₃. Водный слой дважды экстрагировали из экстракта дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12г, градиент 0% - 20% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (146 мг, выход 81%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 283,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

25

30

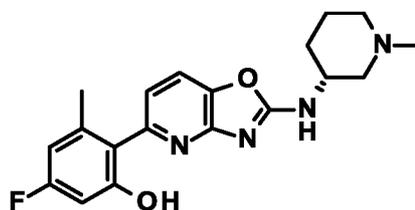
35

Шаг 4: (3S,5R)-5-[[5-(4-Хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-
b]пиридин-2-ил]амино]-1-метилпиперидин-3-ол

Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-коричневого порошка, ЖХ-МС: m/z 389,2 $[M+H]^+$, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 19, начиная с (3S,5R)-5-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-1-метилпиперидин-3-ола (пример 49, шаг 3) и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (CAS №1207961-50-9).

10 **Пример 50:**

**5-Фтор-3-метил-2-[2-[[3(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-
b]пиридин-5-ил]фенол**

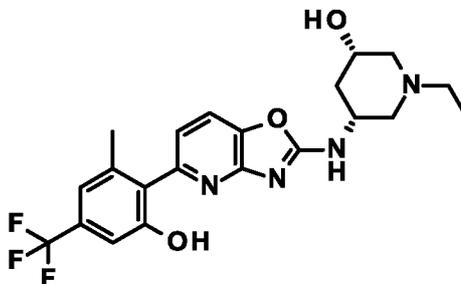


Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-коричневого порошка, ЖХ-МС: m/z 357,3 $[M+H]^+$, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 14, шаг 2, начиная с 5-хлор-*N*-[[3(3R)-1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амина (пример 15, шаг 1) и (4-фтор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (пример 45, промежуточное соединение А).

20

Пример 51:

(3S,5R)-1-Этил-5-[[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-3-ол

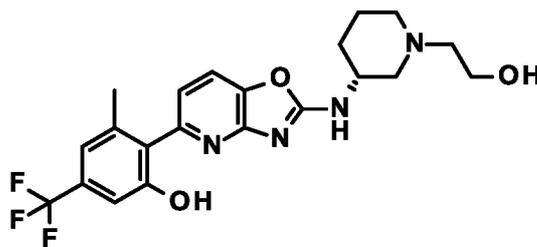


25 Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества, ЖХ-МС: m/z 437,4 $[M+H]^+$, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 14, шаг 2, начиная с (3S,5R)-5-[(5-хлороксазоло[4,5-

b]пиридин-2-ил)амино]-1-этилпиперидин-3-ола (*пример 28, шаг 3*) и 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (CAS №2557358-38-8).

5 **Пример 52:**

2-[2-[[*(3R)*-1-(2-Гидроксиэтил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол



Шаг 1: трет-Бутил-*N*-[[*(3R)*-1-(2-гидроксиэтил)-3-пиперидил]карбамат

10 Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого масла, ЖХ-МС: m/z 245,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 46, шаг 1, начиная с *трет*-бутил-*N*-[[*(3R)*-3-пиперидил]карбамата (CAS №309956-78-3) и 2-йодэтанола (CAS №624-76-0).

15 Шаг 2: 2-[[*(3R)*-3-[[5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-1-пиперидил]этанол

В раствор *трет*-бутил-*N*-[[*(3R)*-1-(2-гидроксиэтил)-3-пиперидил]карбамата (*пример 52, шаг 1*) (321 мг, 1,25 ммоль, 1,12 экв.) в дихлорметане (3,2 мл) и метаноле (1,6 мл) добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане (3,6 г, 3,0 мл, 12 ммоль, 20 11,5 экв.). Оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток отбирали в 1,4-диоксане (2,0 мл) и 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридин (CAS №1783370-92-2, 220 мг, 1,04 ммоль, 1,00 экв.) добавляли, а затем триэтиламин (421 мг, 0,580 мл, 4,16 ммоль, 4,00 экв.). Светло-коричневую суспензию перемешивали при 90°C в 25 течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и насыщенным водн. раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный 30 продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент 0% - 10% метанола в ДХМ) с получением указанного в

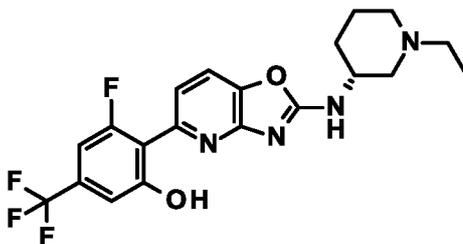
заголовке соединения (211 мг, выход 65%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС: m/z 297,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Шаг 3: 2-[2-[[*(3R)*-1-(2-Гидроксиэтил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

Указанное в заголовке соединение получали в виде грязно-белого порошка, ЖХ-МС: m/z 437,2 $[M+H]^+$, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 14, шаг 2, начиная с 2-[[*(3R)*-3-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-1-пиперидил]этанол (пример 52, шаг 2) и 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (CAS №2557358-38-8).

Пример 53:

2-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-фтор-5-(трифторметил)фенол



Шаг 1: 2-Бром-6-фтор-4-(трифторметил)анилин

В раствор 2-фтор-4-трифторметиланилина (CAS №69409-98-9, 25,0 г, 140 ммоль, 1,00 экв.) в ДМФ (300 мл) добавляли NBS (26,1 г, 147 ммоль, 1,05 экв.) при -10°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. В реакцию добавляли EtOAc (500 мл), промывали солевым раствором (500 мл * 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (36,0 г, количественный выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС: m/z 257,9 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Шаг 2: 2-Фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)анилин

К раствору вышеуказанного 2-бром-6-фтор-4-(трифторметил)анилина (30,0 г, 116 ммоль, 1,00 экв.) в диоксане (500 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (59,1 г, 233

ммоль, 2,00 экв.), КОАс (28,5 г, 291 ммоль, 2,50 экв.) и Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (9,50 г, 11,6 ммоль, 0,10 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После завершения реакцию концентрировали под вакуумом. В остаток добавляли EtOAc (1000 мл), промывали солевым раствором (1000 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Реакцию обрабатывали дополнительным материалом с получением указанного в заголовке соединения (45,0 г, неочищенное) в виде черного масла, которое использовали на следующем шаге непосредственно. ЖХ-МС: м/з 306,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

10 Шаг 3: 2-Амино-3-фтор-5-(трифторметил)фенол

В раствор вышеуказанного 2-фтор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4-(трифторметил)анилина (45,0 г, 148 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (600 мл) добавляли NaOH (2,00 М, 221 мл, 3,00 экв.) и H₂O₂ (100 г, 885 ммоль, 85,0 мл, чистота 30,0%, 6,00 экв.) при 0°C и реакцию перемешивали в течение 3 ч. при 15 25°C. После завершения в реакцию добавляли EtOAc (1500 мл), промывали водным раствором Na₂SO₃ (1500 мл * 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением остатка. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой ВЭЖХ (условие 0,1% МК). С получением 20 указанного в заголовке соединения (11,0 г, выход 38%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 196,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 4: 3-Фтор-2-иод-5-(трифторметил)фенол

В раствор вышеуказанного 2-амино-3-фтор-5-(трифторметил)фенола (11,0 г, 56,4 ммоль, 1,00 экв.) и H₂SO₄ (40,5 г, 404 ммоль, 22,0 мл, чистота 98,0%, 7,17 экв.) 25 в H₂O (200 мл) и ацетоне (50,0 мл) добавляли NaNO₂ (7,78 г, 113 ммоль, 2,00 экв.) при 0°C и реакцию перемешивали в течение 30 мин. при 0°C. Затем CuI (26,8 г, 141 ммоль, 2,50 экв.) и NaI (21,1 г, 141 ммоль, 2,50 экв.) добавляли в реакцию при 0°C и реакцию перемешивали в течение 1,5 ч. при 0°C. После завершения в реакцию добавляли воду (500 мл), промывали с помощью EtOAc (300 мл * 2). Объединенные 30 органические слои промывали солевым раствором (300 мл * 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (20,0 г, неочищенное) в виде коричневого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 35 7,04 (с., 1H), 6,89 (д.д., 1H), 6,76 (с., 1H).

Шаг 5: 1-(Этоксиметокси)-3-фтор-2-йод-5-(трифторметил)бензол

В раствор вышеуказанного 3-фтор-2-йод-5-(трифторметил)фенола (20,0 г, 65,4 ммоль, 1,00 экв.) и хлорметоксиэтана (9,09 мл, 98,0 ммоль, 1,50 экв.) в ДМФ (200 мл) добавляли Cs₂CO₃ (31,9 г, 98,0 ммоль, 1,50 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения в реакцию добавляли EtOAc (500 мл), промывали солевым раствором (500 мл * 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 1/0 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г, выход 42%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,15 (с, 1H), 7,00 (дд, 1H), 5,36 (с, 2H), 3,78 (к, 2H), 1,24 (т, 3H).

Шаг 6: 2-[2-(Этоксиметокси)-6-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

В раствор вышеуказанного 1-(этоксиметокси)-3-фтор-2-йод-5-(трифторметил)бензола (10,0 г, 27,5 ммоль, 1,00 экв.) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (15,3 г, 82,4 ммоль, 16,8 мл, 3,00 экв.) в ТГФ (100 мл) добавляли n-BuLi (2,50 М, 27,5 мл, 2,50 экв.) при -70°C и реакцию перемешивали в течение 1 ч. при -70°C. После завершения в реакцию добавляли водный раствор NH₄Cl (300 мл), перемешивали в течение 10 мин., экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл*2). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением остатка. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонок: Welch Ultimate ХВ-CN 250 *50 *10 мкм; подвижная фаза: [гексан-EtOH]; V%: 0%-0%, 7 мин.) с получением указанного в заголовке соединения (7,00 г, выход 60%, чистота 86,3%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ = 7,10 (с, 1H), 6,94 (д, 1H), 5,24 (с, 2H), 3,73 (к, 2H), 1,39 (с, 12H), 1,22 (т, 3H).

Шаг 7: 5-[2-(Этоксиметокси)-6-фтор-4-(трифторметил)фенил]-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин

Смесь 5-хлор-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин (пример 14, шаг 1) (70 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.), вышеуказанного 2-[2-(этоксиметокси)-6-фтор-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

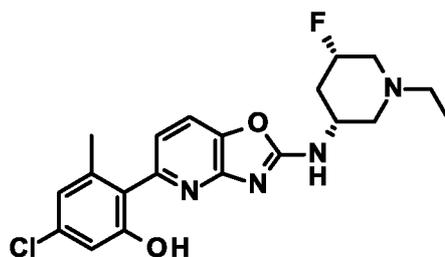
диоксаборолана (201 мг, 0,47 ммоль, 2,00 экв.), карбоната калия (131 мг, 0,95 ммоль, 4,00 экв.) и SPhos-Pd-G3 (CAS №1445085-82-4, 25 мг, 0,03 ммоль, 0,14 экв.) в 1,4-диоксане (2,8 мл) и воде (0,70 мл) продували аргоном и перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 10% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (92 мг, выход 76%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС: m/z 483,3 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Шаг 8: 2-[2-[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-фтор-5-(трифторметил)фенол

В раствор 5-[2-(этоксиметокси)-6-фтор-4-(трифторметил)фенил]-*N*-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин (*пример 53, шаг 1*) (82 мг, 0,16 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (2,1 мл) добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (607 мг, 0,410 мл, 5,32 ммоль, 33,0 экв.) при 0°C. Позволяли перемешиваться при 0°C в течение 1,5 часов и при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили с помощью ДХМ и экстрагировали насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой промывали водой и соевым раствором. Органические слои дважды экстрагировали из экстракта с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент 0% - 50% (ДХМ:метанол:NH₄OH 9:1:0,05) в ДХМ). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали. Остаток растирали с этилацетатом/гептаном с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, выход 53%) в виде грязно-белого порошка. ЖХ-МС: m/z 425,2 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Пример 54:

5-Хлор-2-[2-[(3R,5S)-1-этил-5-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол



Шаг 1: трет-Бутил-N-[(3R,5S)-1-этил-5-фтор-3-пиперидил]карбамат

Указанное в заголовке соединение получали в виде грязно-белого твердого вещества, ЖХ-МС: m/z 247,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 46, шаг 1, начиная с трет-бутил-N-[(3R,5S)-5-фтор-3-пиперидил]карбамата (CAS №1363378-08-8) и йодэтана (CAS №75-03-6).

Шаг 2: (3R,5S)-1-Этил-5-фторпиперидин-3-амин гидрохлорид

Указанное в заголовке соединение получали в виде грязно-белой пены, ЖХ-МС: m/z 147,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в (пример 46, шаг 2), начиная с трет-бутил-N-[(3R,5S)-1-этил-5-фтор-3-пиперидил]карбамата (пример 54, шаг 1).

Шаг 3: 5-Хлор-N-[(3R,5S)-1-этил-5-фтор-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин

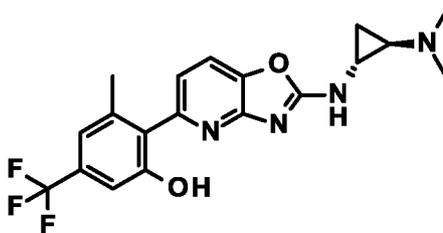
Указанное в заголовке соединение получали в виде желтого масла, ЖХ-МС: m/z 299,2 $[M+H]^+$, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 46, шаг 3, начиная с 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-b]пиридина (CAS №1783370-92-2) и (3R,5S)-1-этил-5-фторпиперидин-3-амин гидрохлорида (пример 54, шаг 2).

Шаг 4: 5-Хлор-2-[2-[(3R,5S)-1-этил-5-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенол

Указанное в заголовке соединение получали в виде грязно-белой пены, ЖХ-МС: m/z 405,2 $[M+H]^+$, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 19, начиная с 5-хлор-N-[(3R,5S)-1-этил-5-фтор-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин (пример 54, шаг 3) и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (CAS №1207961-50-9).

Пример 55:

2-[2-[(1R,2R)-2-(Диметиламино)циклопропил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол



Шаг 1: трет-Бутил-N-[(1R,2R)-2-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]-пиридин-2-ил)амино]циклопропил]карбамат

В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 180 мг, 0,85 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (2,0 мл) добавляли трет-бутил-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-аминоциклопропил]карбамат (CAS №1332761-28-0, 155 мг, 0,90 ммоль, 1,06 экв.), а затем триэтиламин (102 мг, 0,14 мл, 1,00 ммоль, 1,18 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 часов и при 100°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 70% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 69%) в виде грязно-белой пены. ЖХ-МС: *m/z* 325,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 2: трет-Бутил-N-[(1R,2R)-2-[[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]-пиридин-2-ил]амино]циклопропил]карбамат

Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтой пены, ЖХ-МС: *m/z* 465,4 [M+H]⁺, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 14, шаг 2, начиная с трет-бутил-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]-пиридин-2-ил)амино]циклопропил]карбамата (пример 55, шаг 1) и 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (CAS №2557358-38-8).

Шаг 3: 2-[2-[[1R,2R)-2-Аминоциклопропил]амино]оксазоло[4,5-*b*]-пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

В раствор трет-бутил-*N*-[(1*R*,2*R*)-2-[[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]-пиридин-2-ил]амино]циклопропил]карбамата

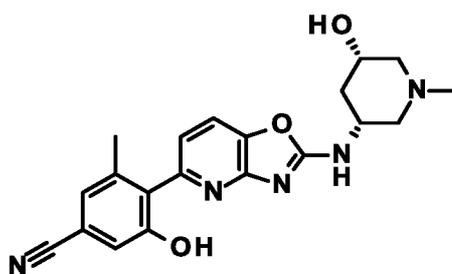
(*пример 55, шаг 2*) (193 мг, 0,39 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (1,0 мл) и метаноле (0,50 мл) добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане (0,88 мл, 3,52 ммоль, 8,92 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали и остаток экстрагировали с помощью ДХМ/метанола (19:1) и насыщенного водн. раствора NaHCO₃ с несколькими каплями воды. Водный слой дважды экстрагировали из экстракта с помощью ДХМ/метанола (19:1). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE НМ и очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент от 0% до 100% (ДХМ:метанол:NH₄OH 9:1:0,05) в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (92 мг, выход 61%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 365,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 4: 2-[2-[[*(1R,2R)*-2-(Диметиламино)циклопропил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

В смесь 2-[2-[[*(1R,2R)*-2-аминоциклопропил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола (*пример 55, шаг 3*) (74 мг, 0,20 ммоль, 1,00 экв.) в 1,2-дихлорэтаноле (2,0 мл) добавляли формальдегид, 37% водный раствор (33 мг, 0,03 мл, 0,40 ммоль, 1,98 экв.), а затем порциями добавляли триацетоксиборгидрид натрия (180 мг, 0,85 ммоль, 4,18 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь экстрагировали насыщенным водн. раствором NaHCO₃ и трижды с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE НМ-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент 0% - 10% метанола в ДХМ). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток адсорбировали на ISOLUTE НМ-N и повторно очищали флэш-хроматографией (SI-амин, градиент 0% - 10% метанола в этилацетате) с получением указанного в заголовке соединения (31 мг, выход 37%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 393,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 56:

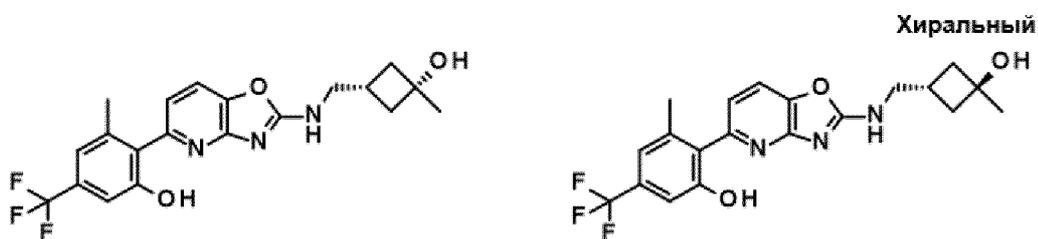
3-Гидрокси-4-[2-[[*(3R,5S)*-5-гидрокси-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-метилбензонитрил



Указанное в заголовке соединение получали в виде грязно-белого порошка, ЖХ-МС: m/z 380,2 $[M+H]^+$, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 19, начиная с (3*S*,5*R*)-5-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-1-метилпиперидин-3-ола (пример 49, шаг 3) и (4-циано-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (пример 25, шаг Г).

Примеры 57 и 58:

10 **цис-2-[2-[(3-Гидрокси-3-метилциклобутил)метиламино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол и транс-2-[2-[(3-гидрокси-3-метилциклобутил)метиламино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол**



Шаг 1: трет-Бутил-*N*-[(3-гидрокси-3-метилциклобутил)метил]карбамат

15 В раствор трет-бутил-*N*-[(3-оксоциклобутил)метил]карбамата (CAS №130369-09-4, 400 мг, 2,01 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (14 мл) добавляли по каплям 3,2 М бромида метилмагния, раствор в 2-метилтетрагидрофуране (CAS №75-16-1, 1,4 мл, 4,48 ммоль, 2,23 экв.) при 0°C. Позволяли перемешиваться при 0°C в течение 3 часов до добавления по каплям 3,2 М бромида метилмагния,

20 раствор в 2-метилтетрагидрофуране (CAS №75-16-1, 0,700 мл, 2,24 ммоль, 1,12 экв.) при 0°C. Позволяли перемешиваться при 0°C в течение 15 минут и при комнатной температуре в течение 15 минут. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили добавлением по каплям насыщенного водн. раствора NH_4Cl и затем экстрагировали этилацетатом. Водный слой экстрагировали из экстракта

25 этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором.

Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, градиент 0% - 60% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (334 мг, выход 70%, чистота 90%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: m/z 160,1 [M-tBu+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 2: 3-[[5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]метил]-1-метилциклобутанол

10 В раствор трет-бутил-*N*-[(3-гидрокси-3-метилциклобутил)метил]карбамата (*пример 57, шаг 1*) (116 мг, 0,48 ммоль, 1,22 экв., чистота 90%) в ДХМ (1,2 мл) и метаноле (0,60 мл) добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане (1,39 г, 1,16 мл, 4,63 ммоль, 11,6 экв.). Оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток отбирали
15 в 1,4-диоксане (0,80 мл) и 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридин (CAS №1783370-92-2, 80 мг, 0,40 ммоль, 1,00 экв.) добавляли, а затем триэтиламин (128 мг, 0,176 мл, 1,26 ммоль, 3,17 экв.). Коричневую суспензию перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и насыщенным водн. раствором NaHCO₃. Водный
20 слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и солевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 5% метанола в ДХМ) с получением указанного в
25 заголовке соединения (94 мг, выход 79%, чистота 90%) в виде грязно-белой пены. ЖХ-МС: m/z 268,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

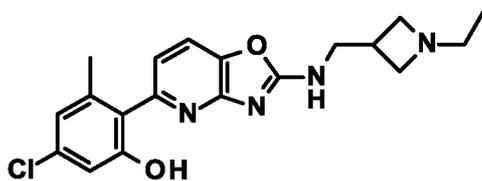
Шаг 3: *цис*-2-[2-[(3-Гидрокси-3-метилциклобутил)метиламино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол и *транс*-2-[2-[(3-гидрокси-3-метилциклобутил)метиламино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

Смесь 3-[[5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]метил]-1-метилциклобутанола (*пример 57, шаг 2*) (92 мг, 0,31 ммоль, 1,00 экв.), 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (CAS

№2557358-38-8, 131 мг, 0,43 ммоль, 1,40 экв.), карбоната цезия (290 мг, 0,89 ммоль, 2,88 экв.) и XPhos Pd G3 (27 мг, 0,03 ммоль, 0,10 экв.) в 1,4-диоксане (1,2 мл) и воде (0,30 мл) продували аргоном и перемешивали при 100°C в течение 1 часа и оставляли остывать при перемешивании на горячей масляной бане на 16 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE NM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент 0% - 10% метанола в ДХМ). Все фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали под вакуумом. Остаток дополнительно очищали с помощью СФХ (колонка: хиральная IC, элюент В: 15% метанол + 0,2% диэтиламин) для разделения цис/транс-смеси с получением *цис*-2-[2-[(3-гидрокси-3-метилциклобутил)метиламино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола (66 мг, выход 47%, чистота 90%) в виде светло-коричневой пены (первое элюирование, Rt = 2,11 минут), ЖХ-МС: *m/z* 408,3 [M+H]⁺, ИЭР пол., и *транс*-2-[2-[(3-гидрокси-3-метилциклобутил)метиламино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола (33 мг, выход 24%, чистота 90%) в виде светло-коричневой пены (второе элюирование, Rt = 2,89 минут), ЖХ-МС: *m/z* 408,3 [M+H]⁺.

Пример 59:

5-Хлор-2-[2-[(1-этилазетидин-3-ил)метиламино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол



Шаг А: *трет*-Бутил-3-[[[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]метил]азетидин-1-карбоксилат

Согласно **GP1** представлял собой 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридин (150 мг, 0,710 ммоль), 3-(аминометил)азетидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый сложный эфир (CAS №325775-44-8, 143 мкл, 0,785 ммоль), Et₃N (111 мкл, 0,796 ммоль) перемешивали в диоксане (1,5 мл) при 90°C в течение ночи.

После обработки и очистки флэш-хроматографией (силикагель, EtOAc, гептан 0-70% этилацетат) указанное в заголовке соединение (168 мг, 70%) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 337,1 [M-H]⁻, ИЭР отр.

5 Шаг Б: N-(Азетидин-3-илметил)-5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин
2,2,2-трифторуксусная кислота

Согласно **GP3**, представляли собой вышеуказанный *трет*-бутил-3-[[5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]метил]азетидине-1-карбоксилат (*пример 59, шаг А*) (166 мг, 0,490 ммоль) и ТФК (340 мкл, 4,41 ммоль) в ДХМ (3,58 мл),
 10 перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. с получением указанного в заголовке соединения (320 мг, 93%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС: м/з 239,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

15 Шаг В: 5-Хлор-N-[(1-этилазетидин-3-ил)метил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин

Согласно **GP4**, вышеуказанный N-(азетидин-3-идметил)-5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин 2,2,2-трифторуксусную кислоту (*пример 59, шаг В*) (320 мг, 0,454 ммоль), ацетальдегид (46 мкл, 0,926 ммоль), ацетат натрия (74,5 мг, 0,908 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (144 мг, 0,60 ммоль) перемешивали при 0°C
 20 в ДХМ (0,965 мл) и метаноле (0,965 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. и при комнатной температуре в течение 30 мин. После обработки неочищенный продукт адсорбировали на силикагеле и очищали флэш-хроматографией (TELOS Flash NH₂, 10 г, градиент 0% - 20% метанола в ДХМ с получением указанного в заголовке соединения (97 мг, 7%) в виде светло-желтого
 25 твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 267,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

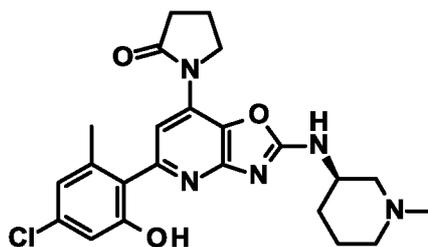
Шаг Г: 5-Хлор-2-[2-[(1-этилазетидин-3-ил)метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенол

Согласно **GP2a**, вышеуказанный (5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-[(1-этилазетидин-3-ил)метил]амин (*пример 59, шаг С*) (95 мг, 0,321 ммоль), (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (CAS №1207961-50-9, 102 мг, 0,549 ммоль), карбонат калия (213 мг, 1,54 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(ii) дихлорида-ДХМ (39,8 мг, 0,049 ммоль)
 30 в 1,4-диоксане (1,99 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 95°C в течение ночи. После обработки неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и
 35

сначала очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент 0% - 10% метанола в ДХМ), а затем препаративной ВЭЖХ (C₁₈, YMC-Triart, 12 нм, 5 мкм, 100x30 мм, АЦН/вода +0,1% ТЭА), получая после лиофилизации указанное в заголовке соединение (35 мг, 26%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 371,1 [М-Н]⁺, ИЭР отр.

Пример 60:

1-[5-(4-Хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)-2-[[рац-(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил]пирролидин-2-он



10

Шаг А: 6-Хлор-4-йод-2-нитропиридин-3-ол

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В трехгорлой круглодонной колбе в 6-хлор-4-йодпиридин-3-ол (CAS №877133-58-9, 10,0 г, 39,2 ммоль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (100 мл) добавляли дымящую азотную кислоту (6,17 г, 97,9 ммоль, 2,5 экв.) при 0°C, смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию гасили ледяной водой (20 мл), затем экстрагировали с помощью ЭА (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир:этилацетат = от 2:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, выход 17%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,40 (с., 1H).

25

Шаг Б: 2-Амино-6-хлор-4-йодпиридин-3-ол

В смесь вышеуказанного 6-хлор-4-йод-2-нитропиридин-3-ола (2,0 г, 6,66 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (30 мл) добавляли хлорид олова(II) (6,31 г, 33,3 ммоль, 5,0 экв.) и смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию гасили ледяной водой (20 мл), затем экстрагировали с помощью ЭА (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир:этилацетат = от 2:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, выход 17%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆, 400 МГц) δ 8,40 (с., 1H).

30

концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = от 3:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,80 г, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 270,9 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

5

Шаг В: 5-Хлор-7-йодоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-тиол

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В смесь 2-амино-6-хлор-4-йодпиридин-3-ола (2000,0 мг, 7,39 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (50 мл) добавляли ТКДИ (2632,55 мг, 14,79 ммоль, 2,0 экв.), и смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь гасили водой (20 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (20 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (1000 мг, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 312,8 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

10

15

Шаг Г: 2,5-Дихлор-7-йодоксазоло[4,5-*b*]пиридин и 5-хлор-7-йод-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридин

В смесь 5-хлор-7-йодоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-тиола (1000,0 мг, 3,2 ммоль, 1,0 экв.) в оксалилхлориде (20307,5 мг, 160 ммоль, 50,0 экв.) добавляли ДМФ (23,4 мг, 0,32 ммоль, 0,1 экв.) и смесь перемешивали при 60°C в течение 1 часа. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат =от 10:1 до 1:1) с получением 2,5-дихлор-7-йодоксазоло[4,5-*b*]пиридина (140 мг, выход 14%) в виде желтого твердого вещества и 5-хлор-7-йод-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (430 мг, выход 41%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 326,8 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

25

30

Шаг Д: (*R*)-5-Хлор-7-йод-*N*-(1-метилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин

В смесь (*R*)-1-метилпиперидин-3-амина (601,5 мг, 5,27 ммоль, 4,0 экв.) в NMP (5 мл) добавляли 5-хлор-7-йод-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридин (430 мг, 1,32 ммоль, 1,0 экв.) и ДИЭА (339,7 мг, 2,63 ммоль, 2,0 экв.), затем смесь

35

перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь (объединенную с другой партией на уровне 0,14 г) гасили водой (1 мл), затем разводили с помощью MeOH (3 мл). Смесь очищали колоночной хроматографией (C₁₈, условие 0,1% ТФК водн./АЦН), затем требуемые фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, выход 106%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 393,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Е: (R)-1-(5-Хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пирролидин-2-он

10 В смесь вышеуказанного (R)-5-хлор-7-йод-N-(1-метилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин (*пример 60, шаг Д*) (350 мг, 0,89 ммоль, 1,0 экв.) и пирролидин-2-он (0,54 мл, 7,13 ммоль, 8,0 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли N,N-диметил-1,2-этандиамина (7,86 мг, 0,09 ммоль, 0,1 экв.), K₂CO₃ (307,55 мг, 2,23 ммоль, 2,5 экв.) и CuI (16,9 мг, 0,09 ммоль, 0,10 экв.), и смесь
15 перемешивали при 120°C в течение 12 часов в атмосфере N₂. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN), затем необходимые фракции объединяли и лиофилизировали с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, выход
20 16%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 350,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

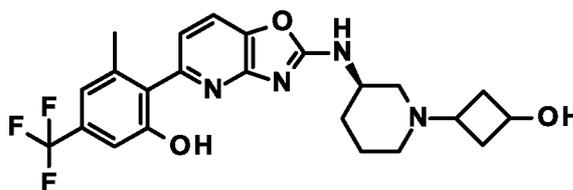
Шаг Ж: 1-[5-(4-Хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)-2-[[рац-(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил]пирролидин-2-он

25 Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В смесь вышеуказанного (R)-1-(5-хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пирролидин-2-он (10,0 мг, 0,03 ммоль, 1,00 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (2,09 мг, 0,10 экв.) и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (CAS №1207961-50-9, 5,33 мг, 0,03 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли CsF (13,03 мг, 0,09 ммоль, 3,0
30 экв.) при 25°C, и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 часов при микроволновом облучении. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN), затем необходимые фракции объединяли и лиофилизировали с
35 получением указанного в заголовке соединения (3,8 мг, выход 23%) в виде желтого

твёрдого вещества. ЖХ-МС (Использование SHIMADZU LCMS-2020, Agilent 1200 LC/G1956A MSD и Agilent 1200\G6110A, Agilent 1200 LC и Agilent 6110 MSD. Подвижная фаза: А: 0,038% ТФК в воде (об./об.); В: 0,019% ТФК в ацетонитриле (об./об.). Колонка: Kinetex EVO C18 2,1 × 30 мм, 5 мкм). ЖХ-МС: м/з 456,1 [M+H]⁺
 5 ИЭР пол.

Пример 61:

2-[2-[[*(3R)*-1-(3-Гидроксициклобутил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол



10 Шаг А: трет-бутил-(3R)-3-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

В раствор 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 0,60 г, 2,84 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли (*3R*)-3-аминопиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый сложный эфир (CAS №188111-79-7, 629 мг, 3,14 ммоль, 1,11 экв.), а затем триэтиламин (444 мкл, 3,19 ммоль, 1,121 экв.). Коричневый раствор перемешивали при 90°C в течение ночи. (*3R*)-3-Аминопиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый сложный эфир (631,5 мг, 3,15 ммоль, 1,110 экв.) добавляли в реакционную смесь, и ее перемешивали в течение еще двух часов и наконец в течение ночи при 90°C. Дополнительный (*3R*)-3-аминопиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый сложный эфир (284 мг, 1,42 ммоль, 0,50 экв.) и триэтиламин (222 мкл, 1,59 ммоль, 0,56 экв.) добавляли в реакционную смесь, в то же время перемешивая в течение еще 1 часа. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали с помощью ~60 мл этилацетата и ~15 мл насыщенного раствора NaHCO₃. Водный слой экстрагировали из экстракта с помощью ~50 мл этилацетата. Органические слои промывали с помощью ~15 мл воды и ~15 мл солевого раствора. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, ДХМ/ MeOH 0-10% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (1,00 г, выход 95%) в виде желтого твёрдого вещества. ЖХ-МС: м/з 351,1 [M-H]⁻, ИЭР отр.

15
20
25
30

Шаг Б: 5-Хлор-N-[(3R)-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амина гидрохлорид

Вышеуказанный *трет*-бутил-(3R)-3-[(5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (1,17 г, 3,32 ммоль, 1,00 экв.) растворяли в ДХМ, очень сухом (12,2 мл), и метаноле (6,07 мл). 4 М HCl 4М в диоксане (8,04 мл, 32,2 ммоль, 9,70 экв.) медленно добавляли при охлаждении на ледяной бане. После добавления HCl ледяную баню удаляли. Реакцию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде 1:1 гидрохлорида, который дополнительно не очищали (1,09 г, выход 91%, чистота 80%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 253,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: 3-[(3R)-3-[(5-Хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]-1-пиперидил]циклобутанол

Вышеуказанный 5-хлор-N-[(3R)-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амина гидрохлорид (100 мг, 346 мкмоль, 1,00 экв.) суспендировали в ДХМ (3 мл) и 3-гидроксициклобутан-1-оне (30,7 мг, 345,8 мкмоль, 1,00 экв.) добавляли при 0°C. Смесь перемешивали в течение 1,5 ч. при 0°C и затем ей позволяли нагреться до к.т. Затем триацетоксиборгидрид натрия (147 мг, 692 мкмоль, 2,00 экв.) добавляли, а затем уксусную кислоту (39,6 мкл, 692 мкмоль, 2,00 экв.). Суспензию перемешивали при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщ. раствором NaHCO₃ и экстрагировали дважды с помощью EtOAc. Органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали до сухости. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE НМ-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент 0% - 10% MeOH + 0,02% NH₄OH в ДХМ) с получением указанного в заголовке продукта (32 мг, выход 27%) в виде оранжевого вязкого масла. ЖХ-МС: м/з 323,2; 325,1 (изотопы Cl) [M+H]⁺, ИЭР пол.

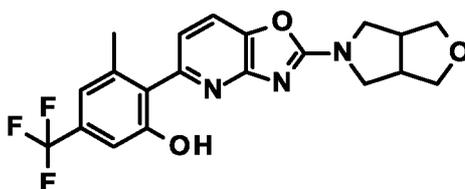
Шаг Г: 2-[2-[[3R)-1-(3-Гидроксициклобутил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

Согласно **GP2** вышеуказанный 3-[(3R)-3-[(5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]-1-пиперидил]циклобутанол (32 мг, 0,099 ммоль, 1,00 экв.), 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенол (CAS

№2557358-38-8, 44,9 мг, 149 мкмоль, 1,50 экв.), карбонат цезия (96,9 мг, 297 мкмоль, 3,00 экв.) и xphos-pd-g3 gt (8,39 мг, 9,91 мкмоль, 0,100 экв.) перемешивали в течение ночи при 90°C в 1,4-диоксане (0,5 мл) и воде (0,125 мл). После обработки неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент 0% - 10% ДХМ/MeOH +0,02% NH₄OH) с получением 117 мг указанного в заголовке соединения, но с неизвестной чистотой, так что его дополнительно очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart C₁₈, 12 нм, 5 мкм, 100x30 мм; 56-50% АЦН/вода+0,1% HCOOH), чтобы в конечном итоге получить указанное в заголовке соединение (6 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 461,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 62:

2-[2-(1,3,3а,4,6,6а-Гексагидрофуоро[3,4-с]пиррол-5-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол



15 Шаг А: 2-(1,3,3а,4,6,6а-Гексагидрофуоро[3,4-с]пиррол-5-ил)-5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин

Согласно **GP1** 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридин (80 мг, 0,399 ммоль), 3,3а,4,5,6,6а-гексагидро-1*H*-фуоро[3,4-*c*]пиррол (CAS №60889-32-9, 0,441 ммоль, 48,5 мкл), триэтиламин (62,2 мкл, 0,447 ммоль) перемешивали при 90°C в течение ночи в 1,4-диоксане (0,842 мл). После обработки и очистки, используя колоночную хроматографию, а затем ВЭЖХ, указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества (58 мг, 52%). ЖХ-МС: м/з 266,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

25 Шаг Б: 2-[2-(1,3,3а,4,6,6а-Гексагидрофуоро[3,4-с]пиррол-5-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

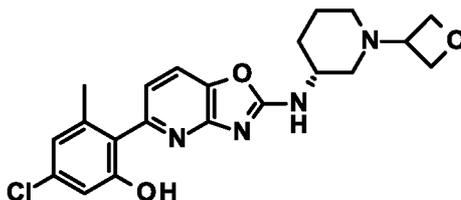
Согласно **GP26** вышеуказанный 2-[2-[[3*R*]-1-(3-гидроксициклобутил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол (35,0 мг, 0,132 ммоль) и [2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (CAS №2557358-06-0, 42,1 мг, 0,191 ммоль) в 1,4-диоксане, очень сухом (0,521 мл), и воде (0,130 мл), карбонат цезия (123 мг, 0,379 ммоль), XPhos Pd G3

(11,5 мг, 0,013 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После обработки и очистки флэш-хроматографией (силикагель, EtOAc/гептан: 0-100% EtOAc), получали указанное в заголовке соединение (32 мг, 57%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 406,4 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

5

Пример 63:

5-Хлор-3-метил-2-[2-[[*(3R)*-1-(оксетан-3-ил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол



10

Шаг А: 5-Хлор-N-[(3R)-1-(оксетан-3-ил)-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин

Согласно **GP1** 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридин (CAS №1783370-92-2, 300 мг, 1,27 ммоль), [(3R)-1-(оксетан-3-ил)-3-пиперидил]амин (CAS №1349700-06-6, 220 мг, 1,41 ммоль), триэтиламин (213 мкл, 1,53 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи и еще 4 ч. при 100°C. Осадок образовывался, который растирали в эфире, а затем выделяли в виде светло-желтого твердого вещества (указанное в заголовке соединение) (315 мг, выход 63%, чистота 85%). ЖХ-МС: m/z 309,2 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

20

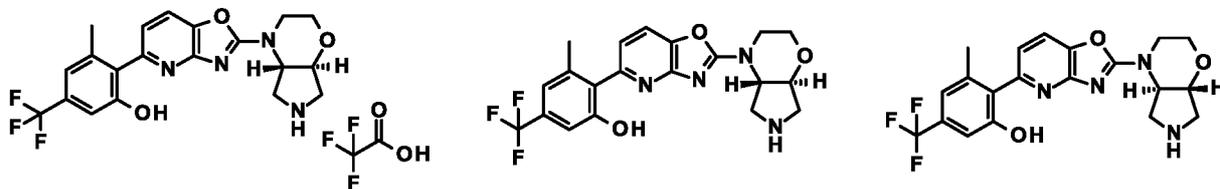
Шаг Б: 5-Хлор-3-метил-2-[2-[[*(3R)*-1-(оксетан-3-ил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол

Согласно **GP2a** вышеуказанный 5-хлор-N-[(3R)-1-(оксетан-3-ил)-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин (150 мг, 0,413 ммоль), (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (CAS №1207961-50-9, 131 мг, 0,702 ммоль), карбонат калия (257 мг, 1,86 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(ii)дихлорида-ДХМ (50,6 мг, 0,062 ммоль) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. в 1,4-диоксане (3,4 мл) и воде (1,7 мл). После обработки и очистки (используя колонку и растирание с эфиром/гептаном) получали указанное в заголовке соединение (103 мг, 57%) в виде светло-коричневого порошка. ЖХ-МС: m/z 413,3; 415,2 (изотопы Cl) $[M-H]^-$, ИЭР отр.

30

Пример 64:

3-Метил-2-[2-[рац-(4aS,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты и его соответствующие энантиомеры 64a и 64b



5

Шаг А: трет-Бутил-рел-(4aS,7aS)-4-(5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-2,3,4a,5,7,7a-гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-6-карбоксилат

10 Согласно **GP1** 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-b]пиридин (100 мг, 0,498 ммоль), трет-бутил-рел-(4aS,7aS)-3,4,4a,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4]оксазин-6-карбоксилат (CAS №138026-93-4, 125 мг, 0,548 ммоль), триэтиламин (56,5 мг, 77,8 мкл, 0,558 ммоль) перемешивали при 90°C в течение ночи в 1,4-диоксане (0,61 мл). Дополнительный 4-амино-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый сложный эфир (124 мг, 0,548 ммоль) и триэтиламин (56,5 мг, 77,8 мкл, 0,558 ммоль) добавляли в реакционную смесь, и ее перемешивали в течение шести часов. Затем реакцию останавливали, после обработки и очистки указанное в заголовке соединение (84 мг, 44%) получалось в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 381,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

20

Шаг В: трет-бутил-рел-(4aS,7aS)-4-[5-[2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]-2,3,4a,5,7,7a-гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-6-карбоксилат

25 Согласно **GP26** вышеуказанный трет-бутил-рел-(4aS,7aS)-4-(5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-2,3,4a,5,7,7a-гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-6-карбоксилат (82,0 мг, 0,215 ммоль), 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенол (94,5 мг, 0,313 ммоль), карбонат цезия (202 мг, 0,619 ммоль), XPhos Pd G3 (18,8 мг, 0,021 ммоль) перемешивали при 30 100°C в 1,4-диоксане (0,851 мл) и воде (0,213 мл) в течение ночи. После обработки и очистки указанное в заголовке соединение (75 мг, 67%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 521,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

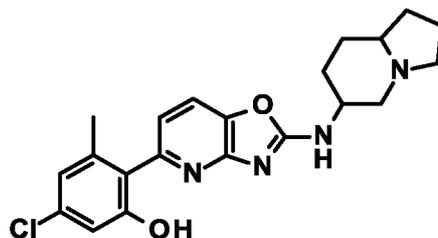
Шаг В: 3-Метил-2-[2-[рац-(4aS,7aS)-3,4a,5,6,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусная кислота и ее соответствующие энантиомеры 64a и 64b

Согласно **GP3** вышеуказанный *трет*-бутил-рел-(4aS,7aS)-4-[5-[2,6-диметил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]-2,3,4a,5,7,7a-гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-6-карбоксилат (75,0 мг, 0,144 ммоль), ТФК (167 мкл, 2,16 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. в ДХМ (0,64 мл) с получением указанного в заголовке соединения **пример 64** (96 мг, чистота 80%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 419,2 [М-Н]⁺, ИЭР отр.

Рацемат **64** затем разделяли, используя хиральную ВЭЖХ (колонка хиральная IF, 5 мкм, 250x20 мм; 35% MeOH+0,2% ДЭА, СФХ) с получением двух транс-энантиомеров **64a** (20 мг, 25%) и **64b** (19 мг, 24%), оба в виде оранжевых твердых веществ. ЖХ-МС: м/з 419,2 [М-Н]⁺, ИЭР отр.

Пример 65:

20 **2-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-Октагидроиндолизин-6-иламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенол**



Шаг А: N-(1,2,3,5,6,7,8,8a-Октагидроиндолизин-6-ил)-5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин

Согласно **GP1** 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-b]пиридин (300 мг, 1,5 ммоль), индолизидин-6-иламин (CAS №1824202-77-8, 226 мкл, 1,66 ммоль), триэтиламин (233,4 мкл, 1,67 ммоль) перемешивали при 90°C в течение 2 дней в 1,4-диоксане (3,16 мл). Реакцию останавливали. После обработки и очистки, используя колоночную хроматографию, указанное в заголовке соединение (94 мг,

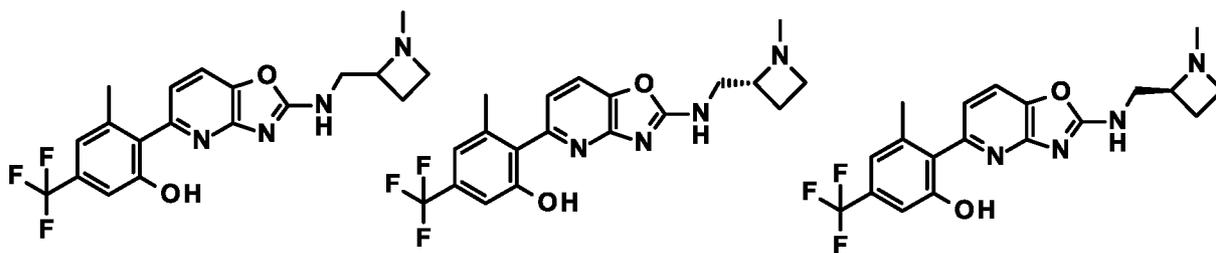
21%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 293,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Шаг Б: 2-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8а-Октагидроиндолизин-6-иламино)оксазоло[4,5-
b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенол

Согласно **GP2a** вышеуказанный *N*-(1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-6-ил)-5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин (90 мг, 0,307 ммоль), (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (CAS №1207961-50-9, 98,1 мг, 0,526 ммоль), карбонат калия (204 мг, 1,48 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(ii) дихлорида-ДХМ (38,2 мг, 0,047 ммоль) перемешивали при 95°C в течение ночи в 1,4-диоксане (1,91 мл) и воде (0,954 мл). (4-Хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (CAS №1207961-50-9, 45,8 мг, 0,246 ммоль) и комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(ii) дихлорида-ДХМ (19,1 мг, 0,023 ммоль) добавляли в реакционную смесь и ее перемешивали в течение двух часов при 95°C. После обработки и двух очисток (одной колоночной хроматографии и ВЭЖХ) указанное в заголовке соединение (19 мг, 15%) получали в виде серого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 397,2 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Пример 66:

**3-Метил-2-[2-[(1-метилазетидин-2-ил)метиламино]оксазоло[4,5-
b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенол и его энантимеры 66a и 66b**



Шаг А: 5-Хлор-*N*-[(1-метилазетидин-2-ил)метил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин

Согласно **GP1** 2-аминометил-1-метилазетидин (102,5 мг, 0,972 ммоль), 2-аминометил-1-метилазетидин (102,5 мг, 0,972 ммоль), триэтиламин (125 мкл, 0,897 ммоль) перемешивали при 90°C в течение ночи в 1,4-диоксане (1 мл). После обработки и очистки, используя колоночную хроматографию, указанное в

заголовке соединение (104 мг, 55%) получали в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з МС: 253,1; 255,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

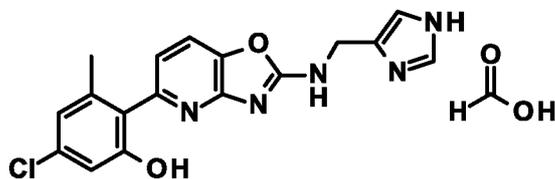
Шаг Б: 3-Метил-2-[2-[(2S)-1-метилазетидин-2-ил]метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенол и его соответствующие энантиомеры **66a** и **66b**

Согласно **GP26** вышеуказанный (5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-[(1-метилазетидин-2-ил)метил]амин (104 мг, 0,412 ммоль), 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенол (196,31 мг, 0,617 ммоль), карбонат цезия (402,3 мг, 1,23 ммоль) и xphos-pd-G3 (36,6 мг, 0,043 ммоль) перемешивали при 90°C в течение ночи в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,50 мл). 3-Метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенол (98,2 мг, 0,309 ммоль), xphos-pd-G3 (17,4 мг, 0,021 ммоль) и карбонат цезия (201,14 мг, 0,617 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение дополнительных дней при 90°C. После обработки и очистки указанное в заголовке соединение **пример 66** (67 мг, 41%) получали в виде белого порошка. ЖХ-МС: м/з 391,3 [M-H]⁻, ИЭР пол.

33 мг указанного в заголовке соединения **пример 66** очищали хиральной ВЭЖХ (хиральная колонка IC, 5 мкм, 100x4,6 мм; 20-40% MeOH+0,2%DEQ, СФХ) с получением двух фракций, (13 мг, 34%) и (12 мг, 37%), обе в виде светло-коричневых твердых веществ.

Пример 67:

5-Хлор-2-[2-(1H-имидазол-5-илметиламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола муравьиная кислота



Шаг А: (5-Хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-(1H-имидазол-5-илметил)амин

В раствор 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-b]пиридина (100 мг, 473 мкмоль, 1,0 экв.) в NMP (1 мл) добавляли 1H-имидазол-5-илметиламина гидрохлорид (139 мг, 1,04 ммоль, 2,2 экв.), а затем триэтиламин (178 мг, 245 мкл, 1,76 ммоль, 3,7 экв.). Коричневый раствор перемешивали при 130°C течение ночи. 1H-Имидазол-5-илметиламина гидрохлорид (139 мг, 1,04 ммоль, 2,2 экв.), а затем триэтиламин (178

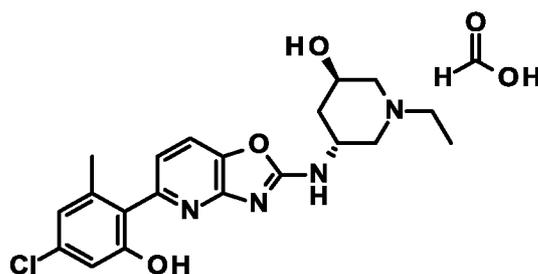
5 мг, 245 мкл, 1,76 ммоль, 3,7 экв.) добавляли снова в реакционную смесь и перемешивание продолжали при 130°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и экстрагировали этилацетатом (~40 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ (~10 мл). Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом (~40 мл). Органические слои промывали водой (~5 мл) и соевым раствором (~5 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, ДХМ/ MeOH 0-20% MeOH), что давало указанное в заголовке соединение (56 мг, выход 44%) в виде желтого
10 твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 250,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 5-Хлор-2-[2-(1H-имидазол-5-илметиламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола муравьиная кислота

Следуя **GP2a**, (5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-(1H-имидазол-5-илметил)амин (20 мг, 78,5 мкмоль, 1,0 экв.) и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (CAS №1207961-50-9, 28,7 мг, 153,9 мкмоль, 1,96 экв.) приводили в реакцию с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 18%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 354,2 [M-H]⁻, ИЭР отр.

Пример 68:

(3R,5R)-5-[[5-(4-Хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-этилпиперидин-3-ола муравьиная кислота



Шаг А: (3R,5R)-3-[(5-Хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]-5-гидрокси-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый сложный эфир

Следуя **GP1**, 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-b]пиридин (361 мг, 1,71 ммоль, 1,0 экв.) и (3R,5R)-3-амино-5-гидрокси-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый сложный эфир (443,6 мг, 2,05 ммоль, 1,2 экв.) приводили в реакцию с получением указанного в заголовке соединения (690 мг, выход 99%) в
30 виде светло-желтого твердого вещества. Соединение использовали без

дополнительной очистки на следующем шаге. ЖХ-МС м/з: 369,2; 371,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: (3R,5R)-5-[(5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]пиперидин-3-ола гидрохлорид

В раствор (3R,5R)-3-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-5-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового сложного эфира (690 мг, 1,68 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (16 мл) и MeOH (8 мл) добавляли при к.т. 4 М HCl в 1,4-диоксане (4,2 мл, 16,8 ммоль, 10 экв.) по каплям. Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (632 мг, выход 98%) в виде светло-коричневой пены, которую использовали без дополнительной очистки на следующем шаге. ЖХ-МС: м/з 269,1; 271,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: (3R,5R)-5-[(5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-1-этилпиперидин-3-ол

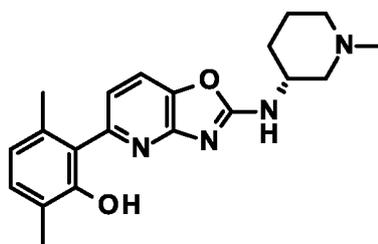
Следуя **GP4**, (3R,5R)-5-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]пиперидин-3-ола гидрохлорид (632 мг, 1,66 ммоль, 1,0 экв.) и ацетальдегид (182,5 мг, 234 мкл, 4,14 ммоль, 2,5 экв.) приводили в реакцию с получением указанного в заголовке соединения (255 мг, 49%) в виде светло-коричневой пены. ЖХ-МС м/з: 297,2; 299,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: (3R,5R)-5-[[5-(4-Хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]-1-этилпиперидин-3-ола муравьиная кислота

Следуя **GP2a**, (3R,5R)-5-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-1-этилпиперидин-3-ол (106 мг, 357 мкмоль, 1,0 экв.) и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (CAS №1207961-50-9, 133 мг, 714 мкмоль, 2,0 экв.) приводили в реакцию с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, выход 11%) в виде белого аморфного высушенного сублимацией твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 401,2; 403,2 [M-H]⁻, ИЭР отр.

Пример 69:

3,6-Диметил-2-[2-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол



Шаг А: [5-(2-Метокси-3,6-диметилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]-[(3*R*)-1-метил-3-пиперидил]амин

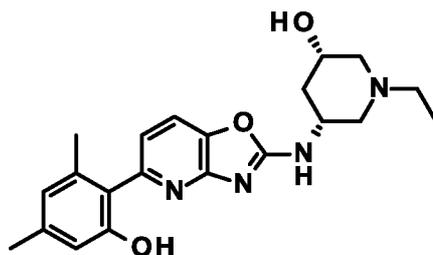
В 5-хлор-*N*-[(3*R*)-1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин
 5 (пример 15, шаг 1) (41 мг, 153,7 мкмоль, 1,0 экв.) и 2-(2-метокси-3,6-
 диметилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (80,6 мг, 307,4 мкмоль, 2,0
 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (1 мл) добавляли при перемешивании карбонат
 калия (95,6 мг, 691,7 мкмоль, 4,5 экв.) при к.т. Затем желтый реакционный раствор
 продували аргоном в течение 3 минут, с последующим добавлением комплекса
 10 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладия(ii) дихлорида-ДХМ (18,8 мг, 23,06
 мкмоль, 0,15 экв.). Темно-бурую-коричневую реакционную смесь герметизировали
 и перемешивали при 95°C в течение 3 ч. Темно-коричневую/черную реакционную
 смесь охлаждали до к.т. и 2-(2-метокси-3,6-диметилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-
 1,3,2-диоксаборолан (80,6 мг, 307,4 мкмоль, 2,0 экв.) добавляли, а затем карбонат
 15 цезия (100,2 мг, 307,4 мкмоль, 2,0 экв.) при перемешивании. Затем темно-
 коричневую/черную суспензию продували аргоном в течение 3 минут, с
 последующим добавлением XPhos Pd G3 (19,5 мг, 23,1 мкмоль, 0,15 экв.) при
 перемешивании при комнатной температуре. Темно-коричневую/черную
 реакционную смесь снова продували аргоном в течение 3 мин., герметизировали и
 20 перемешивали при 100°C в течение 16 часов. После охлаждения до к.т. смесь
 экстрагировали с помощью ДХМ дважды (2 x 50 мл) и насыщ. раствором NH₄Cl (20
 мл). Органические слои промывали водой (20 мл) и солевым раствором (20 мл).
 Водные слои экстрагировали из экстракта с помощью ДХМ (40 мл). Объединенные
 органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия,
 25 отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт
 очищали флэш-хроматографией (силикагель, 0-10% метанола в ДХМ) с получением
 указанного в заголовке соединения (26 мг, 46%) в виде пурпурной пены. ЖХ-МС
 м/з: 365,3 [М-Н]⁺, ИЭР отр.

30 Шаг Б: 3,6-Диметил-2-[2-[[[(3*R*)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-
b]пиридин-5-ил]фенол

В суспензию [5-(2-метокси-3,6-диметилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]-
 [(3*R*)-1-метил-3-пиперидил]амина (26 мг, 70 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл)
 добавляли при перемешивании 1 М трибромбор в ДХМ (936 мг, 360 мкл, 360
 5 мкмоль, 5,1 экв.) при 0°C, что давало коричневую суспензию. Коричневую
 реакцию смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре
 в течение 3 часов. Светло-коричневую реакцию суспензию охлаждали на льду
 при энергичном перемешивании, с последующим медленным добавлением по
 каплям насыщ. водн. раствора NaHCO₃ (10 мл). Затем реакцию смесь
 переносили в делительную воронку с 5 мл ДХМ и дважды экстрагировали с
 10 помощью ДХМ (2 x 30 мл). Органические фазы промывали водой (10 мл) и
 соевым раствором (10 мл). Водную фазу экстрагировали из экстракта с помощью
 ДХМ (20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным
 сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом.
 Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Gemini NX, 12
 15 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм; градиент: MeCN / вода+0,1% ТЭА) с получением
 указанного в заголовке соединения (10 мг, выход 40%) в виде грязно-белого
 твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 351,3 [М-Н]⁺, ИЭР отр.

Пример 70:

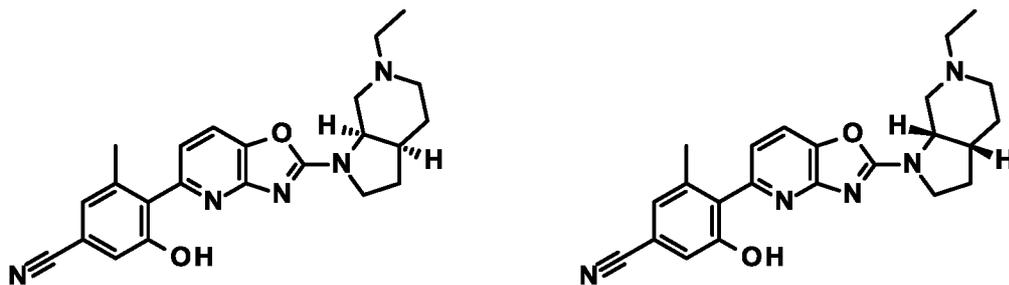
20 **(3*R*,5*R*)-5-[[5-(4-Хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-
 2-ил]амино]-1-этилпиперидин-3-ола муравьиная кислота**



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого аморфного
 высушенного сублимацией твердого вещества, используя химию, подобную
 25 описанной в примере 28, шаг 4, начиная с (3*S*,5*R*)-5-[(5-хлороксазоло[4,5-
b]пиридин-2-ил)амино]-1-этилпиперидин-3-ола (*пример 28, шаг 3*) и 3,5-диметил-2-
 (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (*пример 123, шаг Г*). ЖХ-МС:
 м/з 381,4 [М-Н]⁺, ИЭР отр.

30 **Пример 72а и 72б:**

4-[2-[(3a*S*,7a*R*)-6-Этил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-
c]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил
или 4-[2-[(3a*R*,7a*S*)-6-этил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-
1-ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил и 4-[2-
5 [(3a*R*,7a*S*)-6-этил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-
ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил или 4-[2-
[(3a*S*,7a*R*)-6-этил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-
ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил



10 Шаг 1: трет-Бутил-1-(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-3,3a,4,5,7,7a-
гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-карбоксилат

В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2,
250 мг, 1,18 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (2,5 мл) добавляли трет-бутил-
1,2,3,3a,4,5,7,7a-октагидропирроло[2,3-*c*]пиридин-6-карбоксилат (CAS №1196147-
15 27-9, 308 мг, 1,36 ммоль, 1,15 экв.), а затем триэтиламин (138 мг, 0,190 мл, 1,36
ммоль, 1,15 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 105°C в течение 16 часов
и при 115°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной
температуры и экстрагировали этилацетатом и насыщенным раствором NaHCO₃.
Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои
20 промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили
над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом.
Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE-НМ и очищали флэш-
хроматографией (силикагель, 25 г, градиент 0% - 70% этилацетата в гептане) с
получением указанного в заголовке соединения (366 мг, выход 78%) в виде светло-
25 желтого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 379,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 2: 2-(2,3,3a,4,5,6,7,7a-Октагидропирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)-5-
хлороксазоло[4,5-*b*]пиридина гидрохлорид

30 Указанное в заголовке соединение получали в виде грязно-белого твердого
вещества, ЖХ-МС: *m/z* 279,2 [M+H]⁺, ИЭР пол., используя химию, подобную

описанной в примере 46, шаг 2, начиная с вышеуказанного *трет*-бутил-1-(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-6-карбоксилата (*шаг 1*).

5 Шаг 3: 5-Хлор-2-(6-этил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин

В суспензию вышеуказанного 2-(2,3,3а,4,5,6,7,7а-октагидропирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)-5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридина гидрохлорида (*шаг 2*) (325 мг, 0,88 ммоль, 1,00 экв., чистота 85%) в ДХМ (5,5 мл) добавляли ацетальдегид (CAS №75-10 07-0, 94 мг, 0,120 мл, 2,12 ммоль, 2,42 экв.), а затем ацетат натрия (145 мг, 1,77 ммоль, 2,02 экв.) при охлаждении на ледяной бане. Триацетоксиборгидрид натрия (280 мг, 1,32 ммоль, 1,51 экв.) добавляли за три порции при 0°C. После завершения добавления ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь аккуратно гасили насыщенным водн. раствором NaHCO₃ и экстрагировали трижды с помощью ДХМ. 15 Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE NM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 25 г, градиент 0% - 10% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (183 мг, 20 выход 65%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 307,2 [M+N]⁺, ИЭР пол.

Шаг 4: 4-[2-(6-Этил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил

25 Указанное в заголовке соединение получали в виде оранжевой пены, используя химию, подобную описанной в примере 14 (*шаг 2*), начиная с вышеуказанного 5-хлор-2-(6-этил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (*шаг 3*) и (4-циано-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (*пример 25, шаг 1*). ЖХ-МС: *m/z* 404,3 [M+N]⁺, 30 ИЭР пол.

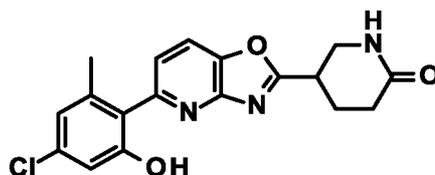
Шаг 5: 4-[2-[(3а*S*,7а*R*)-6-Этил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил и 4-[2-[(3а*R*,7а*S*)-6-этил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил

35

Хиральное разделение 4-[2-(6-этил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-б]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила (пример 72, шаг 4) (154 мг, 0,34 ммоль, 1,00 экв.) с помощью СФХ (колонка: Chiralpak AD, элюент В: 25% метанола + 0,2% диэтиламина) с получением двух энантиомеров примера 72а (первое элюирование, Rt = 2,5 минуты) (58 мг, выход 40%) в виде светло-коричневой пены; ЖХ-МС: m/z 404,3 [M+H]⁺, ИЭР пол., и примера 72б (второе элюирование, Rt = 2,9 минуты), который очищали с помощью СФХ (колонка: Chiralpak AD, элюент В: 25% метанола + 0,2% диэтиламина) с получением примера 72б (второе элюирование, Rt = 2,9 минуты) (46 мг, выход 32%) в виде светло-коричневой пены; ЖХ-МС: m/z 404,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 73:

5-[5-(4-Хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-б]пиридин-2-ил]пиперидин-2-он



Шаг А: 5-(5-Бромоксазоло[4,5-б]пиридин-2-ил)пиперидин-2-он
6-Оксопиперидин-3-карбоновую кислоту (41,0 мг, 0,29 ммоль, 1,08 экв.) и 2-амино-6-бромпиридин-3-ол (50,0 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) добавляли в полифосфорную кислоту (1,0 мл) и вязкую смесь нагревали при 100°C и перемешивали в течение 48 ч. Реакционную смесь вычерпывали и добавляли в делительную воронку, содержащую насыщ. водн. NaHCO₃ (30 мл), что давало энергичное бурление, когда бурление прекращалось, ДХМ (30 мл) добавляли и встряхивали. Отделенный водный слой дополнительно экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (38,0 мг, выход 43%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС m/z 295,7 (³⁵Cl) [M+H]⁺, ИЭР пол.

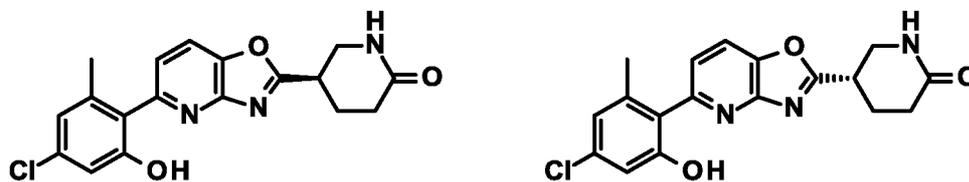
Шаг Б: 5-[5-(4-Хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-б]пиридин-2-ил]пиперидин-2-он

Раствор 5-(5-бромоксазоло[4,5-б]пиридин-2-ил)пиперидин-2-она (38,0 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.), (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (CAS

№1207961-50-9, 26,0 мг, 0,14 ммоль, 1,09 экв.) и карбоната калия (45,0 мг, 0,33 ммоль, 2,54 экв.) в воде (0,5 мл) и 1,4-диоксане (2 мл) продували (барботирование N₂ при обработке ультразвуком) в течение 10 мин. [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (5,0 мг, 0,01 ммоль, 0,05 экв.) добавляли и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 80 мин. Неочищенную смесь концентрировали под пониженным давлением и загружали на диоксид кремния. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле (24 г, 0-12% MeOH (с 0,7М NH₃)/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (23,0 мг, выход 48%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС м/з 358,1 (³⁵Cl) [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 73а и 73б:

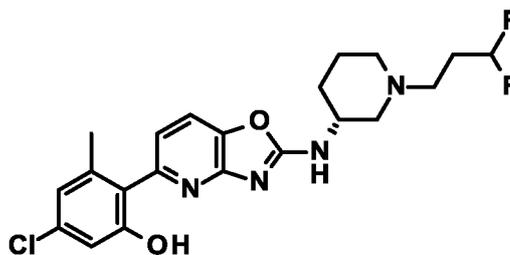
(5*S*)-5-[5-(4-Хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиперидин-2-он или (5*R*)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиперидин-2-он и (5*R*)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиперидин-2-он или (5*S*)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиперидин-2-он



Указанные в заголовке соединения получали после хирального разделения вышеуказанного 5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она (хиральная СФХ на Waters prep 15 с УФ-обнаружением с помощью детектора на диодной матрице при 210-400 нм, 40°C, 120 бар; колонка: Chiralpak IH 10x250 мм, 5 мкм; расход 15 мл/мин. при 40% MeOH (0,1% аммиака), 60% CO₂) с получением **73а** (7,1 мг, выход 15%) в виде грязно-белого твердого вещества (э.и. 95,2%) и **73б** (5,9 мг, выход 13%) получали в виде грязно-белого твердого вещества (э.и.: 92,6%). ЖХ-МС м/з 358,1; 360,1 (изотопы Cl) [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 74:

5-Хлор-2-[2-[(3*R*)-1-(3,3-дифторпропил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол



Шаг 1: 3,3-Дифторпропил4-метилбензолсульфонат

В раствор 3,3-дифторпропан-1-ола (CAS №461-52-9, 500 мг, 0,452 мл, 5,20 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (15,5 мл) в атмосфере азота добавляли триэтиламин (1,32 г, 1,8 мл, 13,0 ммоль, 2,50 экв.), а затем 4-метилбензолсульфонилхлорид (CAS №98-59-9, 1,19 г, 6,24 ммоль, 1,20 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь выливали в раствор NaHCO₃ и экстрагировали трижды с помощью ДХМ. Объединенные органические

10 слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал адсорбировали на силикагеле и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 20 г, градиент 0% - 30% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (670 мг, выход 49%) в виде желтой жидкости. ЖХ-МС недоказательная, без ионизации.

15 Шаг 2: трет-Бутил-(3R)-3-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтой пены, ЖХ-МС: *m/z* 459,3 [M+H]⁺, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в

20 примере 19, начиная с *трет*-бутил-(3R)-3-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (*пример 61, шаг А*) и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (CAS №1207961-50-9).

25 Шаг 3: 5-Хлор-3-метил-2-[2-[[3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол

В раствор трет-бутил-(3R)-3-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (*пример 74, шаг 2*) (58 мг, 0,12 ммоль, 1,00 экв.) в ДХМ (0,32 мл) и метаноле (0,16 мл) добавляли 4 М HCl, раствор в диоксане (0,30 мл, 1,20 ммоль, 10,0 экв.).

30 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли

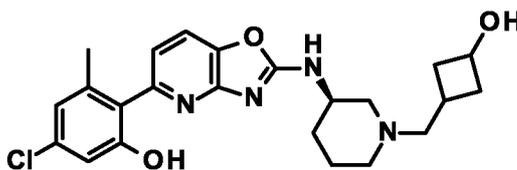
в ДХМ/метаноле (9:1), делали основным с помощью насыщенного водн. раствора NaHCO_3 и экстрагировали трижды смесью ДХМ/метанола (9:1). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (SI-амин, градиент 0% - 10% метанола в этилацетате) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, выход 55%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 359,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

Шаг 4: 5-Хлор-2-[2-[[3R)-1-(3,3-дифторпропил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол

В смесь 5-хлор-3-метил-2-[2-[[3R)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенола (*пример 74, шаг 3*) (20 мг, 0,05 ммоль, 1,00 экв., чистота 90%) в тетрагидрофуране (0,16 мл) и *N,N*-диметилформамиде (0,16 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (19 мг, 0,025 мл, 0,14 ммоль, 2,85 экв.), с последующим добавлением по каплям 3,3-дифторпропил-4-метилбензолсульфоната (*пример 74, шаг 1*) (16 мг, 0,06 ммоль, 1,21 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов перед добавлением 3,3-дифторпропил-4-метилбензолсульфоната (8 мг, 0,03 ммоль, 0,61 экв.) и *N,N*-диметилформамида (0,16 мл) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем экстрагировали этилацетатом и водн. 10% раствором LiCl. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои дважды промывали водн. 10% раствором LiCl, один раз водой и один раз соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 4 г, градиент 0% - 100% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (14 мг, выход 61%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 437,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ИЭР пол.

Пример 75:

5-Хлор-3-метил-2-[2-[[3R)-1-[(3-гидроксициклобутил)метил]-3-пиперидил]амино]оксазоло-[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол



Шаг А: трет-Бутил-(3R)-3-[(5-бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

5 (R)-1-Вос-3-Аминопиперидин (1,05 г, 5,24 ммоль, 1,29 экв.) и триэтиламин (1,71 мл, 12,24 ммоль, 3,0 экв.) добавляли в перемешанный раствор 5-бром-2-метилсульфанилоксазоло[4,5-*b*]пиридина (1,0 г, 4,08 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 часов. Затем дополнительный (R)-1-Вос-3-аминопиперидин (1,05 г, 5,24 ммоль, 1,29 экв.) и триэтиламин (1,71 мл, 12,24 ммоль, 3,0 экв.) добавляли и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение еще 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т., разводили с помощью NaHCO₃ (10 мл) и EtOAc (10 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 10 мл) и объединенные органические вещества концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (силикагель, картридж, 0-100% (EtOAc/изогексан)) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, выход 86%) в виде бледно-коричневой пены. ЖХ-МС *m/z* 397,2; 399,3 (изотопы Br) [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 5-Бром-N-[(3R)-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин дигидрохлорид

20 В перемешанный раствор трет-бутил-(3R)-3-[(5-бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (пример 75, шаг А) (2,0 г, 5,03 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (12 мл) при 0°C добавляли 4М HCl в диоксане (5,0 мл, 20,0 ммоль, 3,97 экв.) и реакции позволяли нагреваться до к.т. и перемешивали в течение 30 мин. Затем MeOH (5 мл) добавляли, и реакцию перемешивали при к.т. в течение еще 1,5 ч. Реакцию концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (1,88 г, выход 89%) в виде оранжевого твердого вещества. ЖХ-МС *m/z* 297,1; 299,1 (изотопы Br) [M+H]⁺, ИЭР пол.

30 Шаг В: 3-[(3R)-3-[(5-Бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбонил]-циклобутанон

В перемешанный раствор 5-бром-*N*-[(3*R*)-3-пиперидил]оксазоло[4,5-
b]пиридин-2-амин дигидрохлорида (*пример 75, шаг Б*) (245,0 мг, 0,58 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) и *N,N*-диизопропилэтиламин (500 мкл, 2,87 ммоль, 4,93 экв.) добавляли 3-оксоциклобутанкарбоновую кислоту (73,0 мг, 0,64 ммоль, 1,1 экв.) и
5 *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (339,0 мг, 0,89 ммоль, 1,53 экв.) и реакцию перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением и загружали на диоксид кремния. Неочищенное вещество очищали хроматографией на диоксиде кремния (40 г, 0-10% MeOH (0,7 М NH₃): EtOAc, с получением указанного в
10 заголовке соединения (373,0 мг, выход 98%) в виде светло-коричневого масла. ЖХ-МС м/з 393,2; 395,2 (изотопы Br) [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: 3-[(3*R*)-3-[[5-(4-Хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-
b]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбонил]циклобутанон

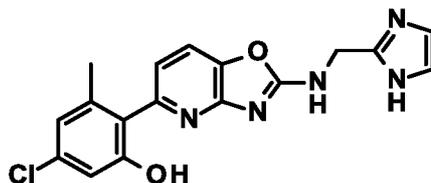
15 Раствор 3-[(3*R*)-3-[(5-бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбонил]циклобутанона (295 мг, 0,56 ммоль, 1,0 экв.), (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (CAS №1207961-50-9, 115 мг, 0,62 ммоль, 1,1 экв.) и карбоната калия (196,0 мг, 1,42 ммоль, 2,52 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) продували (барботируя N₂, в то же время обрабатывая ультразвуком) в течение
20 10 мин. [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (22,0 мг, 0,03 ммоль, 0,05 экв.) добавляли и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 ч. Неочищенную смесь концентрировали под пониженным давлением и загружали на диоксид кремния. Неочищенную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-10% MeOH (0,7 М NH₃): EtOAc, с получением
25 указанного в заголовке соединения (182 мг, выход 68%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС м/з 455,3; 457,2 (изотопы Br) [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Д: 5-Хлор-3-метил-2-[2-[[3-[(3*R*)-1-[(3-гидроксициклобутил)метил]-3-пиперидил]амино]-оксазоло-[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол

30 В перемешанный раствор 3-[(3*R*)-3-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбонил]циклобутанона (141 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (9 мл) при 0°C добавляли алюмогидрид лития (2,4 М в ТГФ) (425 мкл, 1,02 ммоль, 3,29 экв.) путем добавления по каплям. Реакцию перемешивали в течение 30 мин., затем позволяли
35 нагреться до к.т. и перемешивали в течение 3,5 ч. Реакционную смесь гасили с

помощью MeOH (3 мл) и оставляли перемешиваться в течение ночи. Неочищенную смесь концентрировали под пониженным давлением и загружали на диоксид кремния. Неочищенную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-20% MeOH (0,7M NH₃): ДХМ и затем с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (устройство управления отбором проб Waters 2767, бинарный градиентный модуль Waters 2545, органайзер Waters Systems Fluidics, насос Waters 515 ACD, подпиточный насос Waters 515, детектор с фотодиодной матрицей Waters 2998, Waters QDa) на препаративной колонке X-Select CSH C18 ODB, 130 Å, 5 мкм, 30 мм X 100 мм, скорость потока 40 мл мин⁻¹, элюируя градиентом 0,1% муравьиной кислоты в смеси вода-MeCN в течение 12,5 мин. с использованием ультрафиолетового излучения на всех длинах волн с помощью детектора PDA, а также QDA и ELS. Насос для разбавления в колонке подает 2 мл мин⁻¹ метанола в течение всего способа, что включено в приведенные ниже процентные содержания MeCN. Информация о градиенте: 0,0-0,5 мин., 5% MeCN; 0,5-10,5 мин., увеличенный от 5% MeCN до 32,5% MeCN; 10,5-10,6 мин., увеличенный от 32,5% MeCN до 100% MeCN; 10,6-12,5 мин., выдержанный при 100% MeCN. Чистые фракции выпаривали в Genevac с получением указанного в заголовке соединения (43,6 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС м/з 433,3; 435,3 (изотопы Br) [M+H]⁺, ИЭР пол.

20

Пример 76:**5-Хлор-2-[2-(1*H*-имидазол-2-илметиламино)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол****Шаг 1: 5-Хлор-N-(1*H*-имидазол-2-илметил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин**

В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 150 мг, 0,71 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (1,5 мл) добавляли 1*H*-имидазол-2-илметиламина дигидрохлорид (CAS №53332-80-2, 146 мг, 0,86 ммоль, 1,21 экв.), а затем триэтиламин (290 мг, 0,400 мл, 2,87 ммоль, 4,04 экв.). Коричневую суспензию перемешивали при 90°C в течение 16 часов. *N*-Метил-2-пирролидинон (1,0 мл) добавляли при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 3,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до

30

комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и 5% водн. раствором LiCl. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои трижды промывали 5% водн. раствором LiCl, один раз водой и один раз соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM-N и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент от 0% до 100% (ДХМ:метанол:NH₄OH 9:1:0,05) в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (132 мг, выход 67%, чистота 90%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 250,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

10

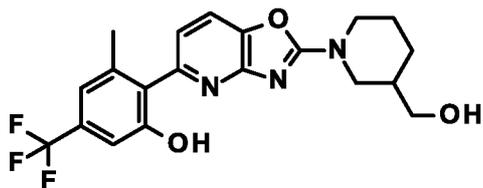
Шаг 2: 5-Хлор-2-[2-(1H-имидазол-2-илметиламино)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол

Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-коричневого твердого вещества, ЖХ-МС: *m/z* 356,1 [M+H]⁺, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 19, начиная с 5-хлор-N-(1H-имидазол-2-илметил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин (пример 76, шаг 1) и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (CAS №1207961-50-9).

15

Пример 77:

20 2-[2-[3-(Гидроксиметил)-1-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол



Шаг 1: [1-(5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-3-пиперидил]метанол

Смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 60 мг, 0,28 ммоль, 1,00 экв.), 3-пиперидилметанола (CAS №4606-65-9, 36 мг, 0,31 ммоль, 1,10 экв.) и триэтиламина (33 мг, 0,045 мл, 0,32 ммоль, 1,14 экв.) в 1,4-диоксане (0,60 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь затем экстрагировали этилацетатом и насыщенным водн. раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM и очищали флэш-

30

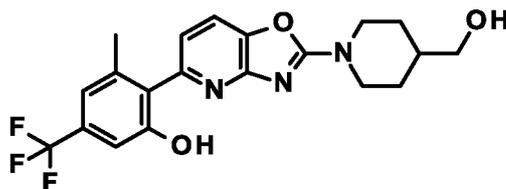
хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 10% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, количественный выход) в виде желтого масла. ЖХ-МС: m/z 268,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

5 Шаг 2: 2-[2-[3-(Гидроксиметил)-1-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

Указанное в заголовке соединение получали в виде грязно-белой пены, ЖХ-МС: m/z 408,3 $[M+H]^+$, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 14, шаг 2 начиная с [1-(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-3-пиперидил]метанола (пример 77, шаг 1) и 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (CAS №2557358-38-8).

Пример 78:

15 **2-[2-[4-(Гидроксиметил)-1-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол**



Шаг 1: [1-(5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-4-пиперидил]метанол

Смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 50 мг, 0,24 ммоль, 1,00 экв.), 4-пиперидилметанола (CAS №6457-49-4, 30 мг, 0,26 ммоль, 1,10 экв.) и триэтиламина (28 мг, 0,038 мл, 0,27 ммоль, 1,15 экв.) в 1,4-диоксане (0,50 мл) перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а затем экстрагировали этилацетатом и насыщенным водн. раствором NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE НМ и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 10% метанола в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, выход 97%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 268,3 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Шаг 2: [1-[5-[2-Метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]-4-пиперидил]метанол

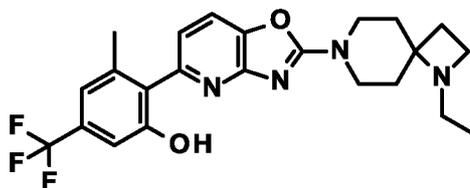
Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого восковидного твердого вещества, используя химию, подобную описанной в **примере 19**, начиная с [1-(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-4-пиперидил]метанола (*пример 78, шаг 1*) и 2-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (CAS №2557358-25-3). ЖХ-МС: *m/z* 422,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

10 Шаг 3: 2-[2-[4-(Гидроксиметил)-1-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества, используя химию, подобную описанной в **примере 3** (*шаг 3*), начиная с [1-[5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]-4-пиперидил]метанола (*пример 78, шаг 2*) и трибромида бора (1 М раствор в дихлорметане). ЖХ-МС: *m/z* 408,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 79:

20 **2-[2-(1-этил-1,7-Диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол**



Шаг 1: 5-Хлор-2-(1-этил-1,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин

В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2, 80 мг, 0,38 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (0,80 мл) добавляли 1-этил-1,7-дiazаспиро[3.5]нонан (CAS №1422139-09-0, 66 мг, 0,43 ммоль, 1,13 экв.), а затем триэтиламин (44 мг, 0,060 мл, 0,43 ммоль, 1,14 экв.). Коричневый раствор перемешивали при 90°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и насыщенным водн. раствором NaHCO₃. Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом. Органические слои промывали водой и соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали

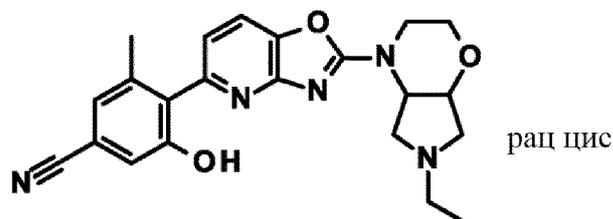
под вакуумом. Неочищенный продукт адсорбировали на ISOLUTE HM и очищали флэш-хроматографией (силикагель, градиент от 0% до 100% (ДХМ:метанол:NH₄OH 9:1:0,05) в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (106 мг, выход 87%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 307,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг 2: 2-[2-(1-этил-1,7-Диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

Указанное в заголовке соединение получали в виде грязно-белой пены, ЖХ-МС: *m/z* 447,3 [M+H]⁺, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 14, шаг 2, начиная с 5-хлор-2-(1-этил-1,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (пример 79, шаг 1) и 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (CAS №2557358-38-8).

Пример 80:

3-Гидрокси-5-метил-4-[2-[*rel*-(4a*S*,7a*R*)-6-этил-2,3,4a,5,7,7a-гексагидропирроло[3,4-*b*][1,4]оксазин-4-ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]бензонитрил



Шаг А: *трет*-Бутил-*rel*-(4a*S*,7a*R*)-6-этил-2,3,4a,5,7,7a-гексагидропирроло[3,4-*b*][1,4]оксазин-4-карбоксилат

В запаянной пробирке в смесь коммерчески доступного *трет*-бутил-*rel*-(4a*S*,7a*R*)-3,4a,5,6,7,7a-гексагидро-2*H*-пирроло[3,4-*b*][1,4]оксазин-4-карбоксилата (CAS №1312131-49-9, 150 мг, 657 мкмоль, 1,0 экв.) в тетрагидрофуране (3,1 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (212 мг, 287 мкл, 1,6 ммоль, 2,5 экв.), а затем по каплям добавляли этилийодид (123 мг, 63,7 мкл, 788 мкмоль, 1,2 экв.) при к.т. Затем смесь перемешивали при 40°C в течение 6 часов 30 мин., затем при к.т. в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, бикарбонатом натрия и водой. Водные слои дважды экстрагировали из экстракта этилацетатом. Объединенные органические слои промыли солевым раствором и водой, затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под

вакуумом. Неочищенное указанное в заголовке соединение (149 мг, выход 84%) получали в виде желтого вязкого масла, которое использовали на следующем шаге без очистки. ЖХ-МС м/з: 257,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

5 Шаг В: *rel*-(4aS,7aR)-6-Этил-3,4,4a,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4]оксазина гидрохлорид

В раствор *трет*-бутил-*rel*-(4aS,7aR)-6-этил-2,3,4a,5,7,7a-гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4-карбоксилата (147 мг, 544 мкмоль, 1,0 экв.) в дихлорметане (4,2 мл) и метаноле (2,1 мл) добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане (1,77 г, 1,36 мл, 5,44 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи в атмосфере аргона. Растворители выпаривали под вакуумом. Указанное в заголовке соединение (154 мг, выход 110%) получали в виде светло-желтого твердого вещества, которое использовали на следующем шаге без очистки. ЖХ-МС м/з: 157,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

15 Шаг В: 5-Хлор-2-[*rel*-(4aS,7aR)-6-этил-2,3,4a,5,7,7a-гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин

Следуя **GP1**, 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-b]пиридин (120 мг, 586 мкмоль, 1,0 экв.) и *rel*-(4aS,7aR)-6-этил-3,4,4a,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4]оксазина гидрохлорид (150,6 мг, 703,31 мкмоль, 1,2 экв.) приводили в реакцию при 120°C в течение ночи. После добавления NMP (0,5 мл) перемешивание продолжали при 150°C в течение 14 ч. После обработки неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (градиент 0-80% ДХМ:MeOH:NH₄OH (110:10:1) в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (69,5 мг, выход 37%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: 309,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

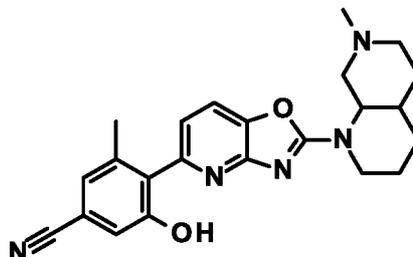
30 Шаг Г: 3-Гидрокси-5-метил-4-[2-[*rel*-(4aS,7aR)-6-этил-2,3,4a,5,7,7a-гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрил

Следуя **GP26**, 5-хлор-2-[*rel*-(4aS,7aR)-6-этил-2,3,4a,5,7,7a-гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин (68 мг, 220 мкмоль, 1,0 экв.) и (4-циано-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (*пример 25, шаг Г*) (66,3 мг, 374 мкмоль, 1,7 экв.) приводили в реакцию. Чистый продукт получали после ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart C₁₈, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм;

градиент: 15-35-50-100 MeCN в воде; 11 мин.; MeCN / (вода+0,1% ТЭА)) в виде белого твердого вещества (20,7 мг, выход 22%). ЖХ-МС: 406,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 81:

5 **3-Гидрокси-5-метил-4-[2-(7-метил-2,3,4,4а,5,6,8,8а-октагидро-1,7-нафтиридин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрил**



Шаг А: 5-Хлор-2-(7-метил-2,3,4,4а,5,6,8,8а-октагидро-1,7-нафтиридин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин

10 Следуя **GP1**, 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-b]пиридин (225 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) и 7-метил-2,3,4,4а,5,6,8,8а-октагидро-1H-1,7-нафтиридина дигидрохлорид (300 мг, 1,32 ммоль, 1,2 экв.) приводили в реакцию в запаянной пробирке при 120°C в течение 2,5 часов. Затем NMP (3 мл) добавляли и реакцию перемешивали при 140°C в течение ночи. После обработки и очистки флэш-хроматографией
15 (градиент 0-10% MeOH в ДХМ) указанное в заголовке соединения получали (36,8 мг, выход 10%) в виде светло-коричневого вязкого масла. ЖХ-МС: 307,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

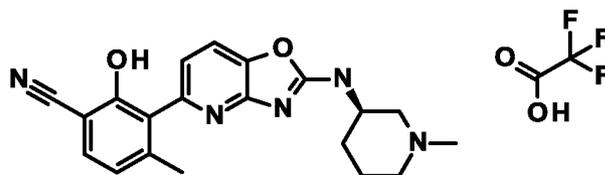
20 Шаг Б: 3-Гидрокси-5-метил-4-[2-(7-метил-2,3,4,4а,5,6,8,8а-октагидро-1,7-нафтиридин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрил

Следуя **GP26**, 5-хлор-2-(7-метил-2,3,4,4а,5,6,8,8а-октагидро-1,7-нафтиридин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин (35 мг, 108 мкмоль, 1,0 экв.) и (4-циано-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (*пример 25, шаг Г*) приводили в реакцию с получением указанного в заголовке соединения (5,8 мг, выход 13%) в виде белого
25 твердого вещества. ЖХ-МС: 402,3 [M-H]⁻, ИЭР отр.

Пример 82:

2-Гидрокси-4-метил-3-[2-[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрила 2,2,2-трифторуксусная кислота

30



Шаг А: 3-Бром-2-гидрокси-4-метилбензонитрил

В смесь диизопропиламина (3,03 г, 30,0 ммоль, 1,0 экв.) и NBS (6,42 г, 36,05 ммоль, 1,2 экв.) в толуоле (60 мл) добавляли 2-гидрокси-4-метилбензонитрил (4,0 г, 30,04 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C, затем перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Вышеуказанный реакционный раствор разводили водой (200 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл*3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали на колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, выход 17%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 7,42 (д., 1H), 6,91 (д., 1H), 6,23 (ш. с., 1H), 2,48 (с., 3H).

Шаг Б: 3-бром-4-метил-2-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)бензонитрил

В раствор 3-бром-2-гидрокси-4-метилбензонитрила (1,10 г, 5,19 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли K₂CO₃ (1,43 г, 10,4 ммоль, 2,0 экв.), затем 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (1,38 мл, 7,78 ммоль, 1,5 экв.) добавляли, перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Вышеуказанный реакционный раствор разводили водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл*3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, выход 62%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 7,44 (д., 1H), 7,10 (д., 1H), 5,34 (с., 2H), 4,09-3,96 (м., 2H), 2,49 (с., 3H), 1,08-1,01 (м., 2H), 0,05 (с., 9H).

Шаг В: 4-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)бензонитрил

В раствор 3-бром-4-метил-2-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)бензонитрила (1,0 г, 2,92 ммоль, 1,0 экв.) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,09 г, 5,84 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли $iPrMgCl \cdot LiCl$ (4,49 мл, 1,3 М раствор в гексане, 2,0 экв.) в атмосфере азота, при 0°C, а затем перемешивали в течение 2 часов при 20°C. Вышеуказанный реакционный раствор гасили сульфитом натрия (150 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл*3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением желтого масла. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,30 г, выход 26%) в виде желтого масла. 1H -ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 7,50 (д., 1H), 6,95 (д., 1H), 5,24 (с., 2H), 4,03-3,88 (м., 2H), 2,45 (с., 3H), 1,40 (с., 12H), 1,08-0,97 (м., 2H), 0 (с., 9H).

Шаг Г: (R)-4-Метил-3-(2-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-2-((2-(триметилсилил)этоксид)метокси)бензонитрил

В раствор 4-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2-(2-триметилсилилэтоксид)метокси)бензонитрила (0,080 г, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли (R)-5-бром-N-(1-метилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин (0,080 г, 0,19 ммоль, 0,92 экв.), CsF (0,078 г, 0,51 ммоль, 2,5 экв.) и XPhosPdG3 (0,035 г, 0,04 ммоль, 0,2 экв.), затем вышеуказанную реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 1 часа. Вышеуказанный реакционный раствор разводили водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл*3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением, затем очищали препаративной ТСХ (ДХМ: MeOH = 10:1, Rf = 0,1) с получением указанного в заголовке соединения (0,040 г, выход 38%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 494,2 $[M+H]^+$, ИЭР пол. 1H -ЯМР (DMCO- d_6 , 400 МГц) δ = 7,57-7,45 (м., 2H), 7,10 (д., 1H), 6,95 (д., 1H), 6,62-6,18 (м., 1H), 4,81 (с., 2H), 4,30-4,18 (м., 1H), 3,61-3,40 (м., 2H), 2,81-2,47 (м., 3H), 2,33 (с., 3H), 2,21 (с., 3H), 2,11 (с., 1H), 1,96-1,81 (м., 2H), 1,72-1,59 (м., 2H), 0,90-0,76 (м., 2H), 0 (с., 9H).

Шаг Д: 2-Гидрокси-4-метил-3-[2-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]бензонитрила 2,2,2-трифторуксусная кислота

В раствор (*R*)-4-метил-3-(2-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)бензонитрила (20 мг, 0,04 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФК (1,0 мл), затем вышеуказанную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Вышеуказанную реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Phenomenex Synergi Polar-RP 100*25 мм*4 мкм; Условие: вода(ТФК)-MeCN, Начальное значение В: 22, Конечное значение В: 42; Время градиента (мин.): 7, 100%В, Время удержания (мин.): 2, Расход (мл/мин.): 25), затем растворитель удаляли лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения (4,6 мг, выход 24%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 7,83 (д., 1H), 7,49 (д., 1H), 7,17 (д., 1H), 6,98 (д., 1H), 4,33-3,84 (м., 2H), 3,63-3,44 (м., 1H), 3,18-2,84 (м., 5H), 2,32-2,23 (м., 1H), 2,21 (с., 3H), 2,18-2,09 (м., 1H), 2,02-1,86 (м., 1H), 1,78-1,56 (м., 1H).

Пример 83:

20 **5-Хлор-3-метил-2-[2-[(1-метил-3-пиперидил)метил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол**



Шаг А: 5-Бром-2-[(1-метил-3-пиперидил)метил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин

2-Амино-6-бромпиридин-3-ол (50,0 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) и 2-(1-метил-3-пиперидил)уксусную кислоту (46,0 мг, 0,29 ммоль, 1,11 экв.) добавляли в раствор реагента Итона (1,0 мл) при к.т. и реакцию нагревали до 100°C и оставляли перемешиваться в течение 2 часов. Реакцию оставляли перемешиваться в течение ночи (16 ч.). Реакционную смесь выливали в перемешиваемую коническую колбу, содержащую насыщ. NaHCO₃ (50 мл), когда бурление прекращалось, раствор добавляли в делительную воронку, содержащую ДХМ (30 мл) и экстрагировали. Отделенный водный слой дополнительно экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (66,0 мг,

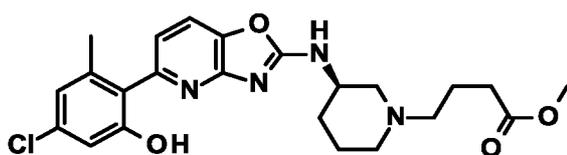
выход 64%) в виде темно-коричневого твердого вещества. Соединение использовали без дополнительной очистки на следующем шаге. ЖХ-МС м/з: 310,0; 312,0 (изотопы Cl) $[M+H]^+$, ИЭР пол.

5 Шаг Б: 5-Хлор-3-метил-2-[2-[(1-метил-3-пиперидил)метил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол

Раствор 5-бром-2-[(1-метил-3-пиперидил)метил]оксазоло[4,5-*b*]пиридина (66,0 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.), (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (CAS №1207961-50-9, 36,0 мг, 0,19 ммоль, 1,13 экв.) и карбоната калия (60,0 мг, 0,43 ммоль, 2,55 экв.) в воде (0,5 мл) и 1,4-диоксане (2,5 мл) продували в течение 5 минут азотом. [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (7,0 мг, 0,01 ммоль, 0,06 экв.) добавляли и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 1,5 часов. Неочищенную смесь концентрировали под пониженным давлением и загружали на диоксид кремния. Неочищенную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (силикагель, 24 г, 0-20% MeOH (0,7M NH₃): EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (43,0 мг, выход 67%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 372,2; 374,0 (изотопы Cl) $[M+H]^+$, ИЭР пол.

20 Пример 84:

Метил-4-[(3*R*)-3-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидил]бутаноат



25 Шаг А: *трет*-Бутил-(3*R*)-3-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

Раствор (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (CAS №1207961-50-9, 524 мг, 2,81 ммоль, 1,12 экв.), *трет*-бутил-(3*R*)-3-[(5-бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (*пример 75, шаг А*) (1,0 г, 2,52 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (1715,0 мг, 5,26 ммоль, 2,09 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (5 мл) продували (барботируя N₂, в то же время обрабатывая ультразвуком) в течение 10 мин. [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (95,0 мг, 0,13 ммоль, 0,05 экв.) добавляли и реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 2 ч. Неочищенную

смесь фильтровали через целит, промывая с помощью EtOAc (50 мл) и концентрировали под пониженным давлением. Остаток загружали на целит и очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 10-100% MeCN: 10 mM водн. NH₄HCO₃) с получением указанного в заголовке соединения (1,16 г, выход 95%) в виде
 5 светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 459,4; 461,4 (изотопы Cl) [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 5-Хлор-3-метил-2-[2-[(3R)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола дигидрохлорид

10 В перемешанный раствор трет-бутил-(3R)-3-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (1,16 г, 2,53 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (22 мл) при 0°C добавляли 4M HCl в диоксане (2,5 мл, 10,0 ммоль, 3,96 экв.) и реакции позволяли нагреться до к.т. Реакцию разводили 1,4-диоксаном (5 мл) MeOH (5 мл) и перемешивали в течение 4
 15 ч. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (1,23 г, 2,85 ммоль, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 359,3; 361,3 (изотопы Cl) [M+H]⁺, ИЭР пол.

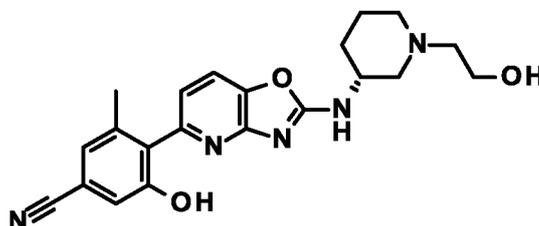
Шаг В: Метил-4-[(3R)-3-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидил]бутаноат

20 5-Хлор-3-метил-2-[2-[(3R)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола дигидрохлорид (84,0 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в триэтилаmine (82,0 мкл, 0,59 ммоль, 3,02 экв.) и ДХМ (2,5 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Затем уксусную кислоту (56,0 мкл, 0,98 ммоль, 5,03 экв.) добавляли
 25 и смесь перемешивали в течение 1 мин. перед добавлением метил-4-оксобутаноата (31,0 мкл, 0,3 ммоль, 1,52 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. и затем добавляли триацетоксиборгидрид натрия (83,0 мг, 0,39 ммоль, 2,01 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Затем метил-4-оксобутаноат (21,0 мкл, 0,2 ммоль, 1,03 экв.) добавляли, и через 0,5 ч. триацетоксиборгидрид натрия
 30 (42,0 мг, 0,2 ммоль, 1,02 экв.) добавляли и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили с помощью HCl (1M, 100 мкл), разводили с помощью MeOH (5 мл) и оставляли перемешиваться в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением вязкого коричневого
 35 кремообразного раствора. Раствор обрабатывали ультразвуком в ТГФ (3 мл) и полученное белое твердое вещество собирали фильтрацией. Твердое вещество

отбирали в ДХМ (10 мл) и K_3PO_4 (5 мл, 10% водн.) и энергично перемешивали в течение 10 мин. Органический слой отделяли и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью ДХМ (10 мл). Объединенные органические слои сушили над $MgSO_4$, концентрировали под вакуумом и очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-10% (0,7М NH_3)MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 459,2 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Пример 85:

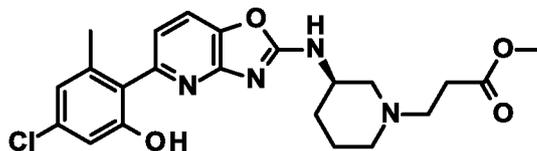
10 **3-Гидрокси-4-[2-[[3R)-1-(2-гидроксиэтил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-метилбензонитрил**



Указанное в заголовке соединение получали в виде темно-коричневой пены, ЖХ-МС: м/з 394,3 $[M+H]^+$, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 14, шаг 2, начиная с 2-[(3R)-3-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-1-пиперидил]этанола (пример 52, шаг 2) и (4-циано-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (пример 25, шаг Г).

Пример 86:

20 **Метил-3-[(3R)-3-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидил]пропаноат**



25 Шаг А: Метил-3-[(3R)-3-[[5-бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидил]пропаноат

В перемешанный раствор 5-бром-*N*-[(3R)-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амина дигидрохлорида (50,0 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) (пример 75, шаг Б) в MeCN (2,4 мл) добавляли карбонат цезия (310,0 мг, 0,95 ммоль, 4,0 экв.) и реакционную смесь обрабатывали ультразвуком (2 мин.) и оставляли

перемешиваться в течение 0,5 ч. Затем метил-3-бромпропионат (29,0 мкл, 0,27 ммоль, 1,12 экв.) добавляли и реакцию оставляли перемешиваться в течение 1 ч. Реакцию затем нагревали при 60°C в течение 2 ч. Затем реакцию фильтровали через целит, концентрировали под пониженным давлением и загружали на целит.

5 Неочищенную реакционную смесь очищали обращенно-фазовой колоночной хроматографией (сухая загрузка, C₁₈, 15-60% MeCN: H₂O (0,1% NH₄HCO₃)) с получением указанного в заголовке соединения (60,0 мг, выход 53%) в виде грязно-белого стекла. ЖХ-МС м/з: 383,2 (⁷⁹Br); 385,2 (⁸¹Br) [M+H]⁺, ИЭР пол.

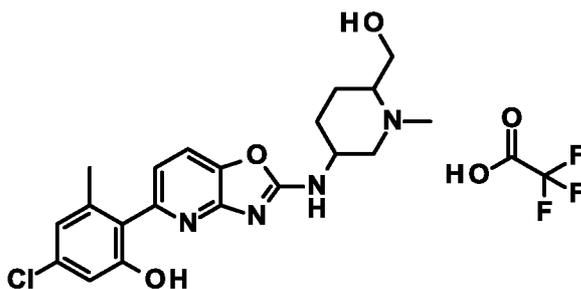
10 Шаг Б: Метил-3-[(3R)-3-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидил]пропаноат

Следуя процедурам, указанным в **примере 95**, вышеуказанный метил-3-[(3R)-3-[(5-бромоксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]-1-пиперидил]пропаноат и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (CAS №1207961-50-9)

15 приводили в реакцию с получением указанного в заголовке соединения. ЖХ-МС м/з: 445,3; 447,3 (изотопы Cl) [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 87:

20 **5-хлор-2-[2-[[6-(гидроксиметил)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола** **2,2,2-трифторуксусная кислота**



Шаг А: 5-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-2-(гидроксиметил)-1-метилпиридин-1-ий (соль HI)

25 В раствор трет-бутил-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)карбамата (100 мг, 0,45 ммоль, 1,0 экв.) (CAS: 323578-38-7) в MeCN (2 мл) добавляли йодметан (189,9 мг, 1,34 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до 20°C и концентрировали под вакуумом. Остаток растирали в этилацетате (3 мл) и перемешивали в течение 30 минут. Суспензию
30 фильтровали и осадок на фильтре промывали этилацетатом (2 мл ×2), сушили под

вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (100,0 мг, 0,42 ммоль, выход 94%, соль HI) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: 239,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

5 Шаг Б: трет-Бутил-(6-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-3-ил)карбамат

В раствор 5-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-1-ия (100,0 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (5 мл) добавляли PtO₂ (10 мг, 0,04 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью H₂ несколько раз. Затем смесь перемешивали под давлением 2280 мм рт. ст. H₂ в течение 48 часов при 25°C. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (20 мл x 3). Объединенный фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 98%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,98 (с., 1H), 3,95-3,85 (м., 1H), 3,84-3,77 (м., 1H), 3,64 (д.д., 1H), 3,00 (с., 3H), 2,84-2,80 (м., 1H), 2,75-2,70 (м., 2H), 2,05-1,84 (м., 2H), 1,83-1,60 (м., 2H), 1,44 (с., 9H).

Шаг В: (5-Амино-1-метилпиперидин-2-ил)метанол (соль HCl)

Смесь *трет*-бутил-(6-(гидроксиметил)-1-метилпиперидин-3-ил)карбамата (100,0 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли HCl/MeOH (2,0 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Затем вышеуказанную реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, 0,39 ммоль, выход 95%, соль HCl) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 4,10-3,95 (м., 1H), 3,92-3,80 (м., 2H), 3,75-3,50 (м., 1H), 3,43-3,37 (м., 1H), 3,25-3,15 (м., 1H), 3,05 (с., 3H), 2,12-2,08 (м., 2H), 2,05-1,98 (м., 2H) 1,85-1,75 (м., 1H).

Шаг Г: (5-((5-Бромоксазоло[4,5-*b*]пиперидин-2-ил)амино)-1-метилпиперидин-2-ил)метанол (соль ТФК)

В раствор (5-амино-1-метилпиперидин-2-ил)метанола (55,72 мг, 0,31 ммоль, 1,2 экв.) в NMP (1 мл) добавляли ДИПЭА (99,46 мг, 0,77 ммоль, 3,0 экв.) и 5-бром-2-хлороксазоло[4,5-*b*]пиперидин (60,0 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) порциями. Смесь перемешивали при 20°C в течение 1 часа. Остаток очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в смеси воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (90,0 мг, выход 77%, соль ТФК) в виде желтого масла. ¹H-

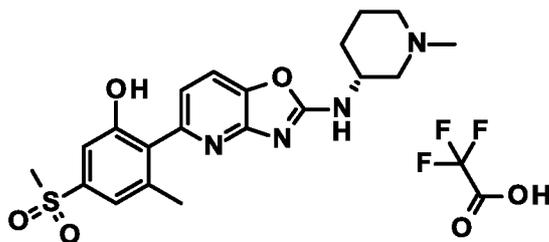
ДХМ (30 мл) и экстрагировали. Отделенный водный слой дополнительно экстрагировали с помощью ДХМ (2 x 30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали для получения указанного в заголовке соединения (84,0 мг, выход 71%) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 340,0; 342,0 (изотопы Cl) [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 5-Хлор-2-[2-[(4-изопропилморфолин-2-ил)метил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола муравьиная кислота

Раствор 5-бром-2-[(4-изопропилморфолин-2-ил)метил]оксазоло[4,5-b]пиридина (84,0 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.), (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (39,0 мг, 0,21 ммоль, 1,12 экв.) и карбонат калия (65,0 мг, 0,47 ммоль, 2,51 экв.) в воде (0,5 мл) и 1,4-диоксане (2 мл) продували с помощью N₂ в течение 10 мин. [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) (7,0 мг, 0,01 ммоль, 0,05 экв.) добавляли и реакционная смесь нагревали до 90°C в течение 70 мин. Реакцию оставляли перемешиваться в течение ночи. Неочищенную смесь концентрировали под пониженным давлением и очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-12% MeOH (0,7M NH₃): EtOAc) с получением продукта с совместно элюированным исходным материалом. Вторую обращенно-фазовую колоночную хроматографию проводили (сухая загрузка целита; C₁₈, 10-60% MeCN (0,1% муравьиной кислоты): 0,1% водн. муравьиной кислоты с получением указанного в заголовке соединения (25,0 мг, выход 28%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 402,2; 404,2 (изотопы Cl) [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 89:

3-Метил-2-[2-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-метилсульфонил-фенола 2,2,2-трифторуксусная кислота



30 Шаг А: 3-Метил-5-(метилсульфонил)фенол

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В смесь 3-бром-5-метилфенола (4500,0 мг, 24,06 ммоль, 1,0 экв. CAS: 74204-00-5) в ДМСО (45 мл) добавляли CuI (1142,86 мг, 6,02 ммоль, 0,25 экв.), *L*-пролин (1385,0 мг, 12,03 ммоль, 0,5 экв.) и гидроксид натрия (481,17 мг, 12,03 ммоль, 0,5 экв.) и метансульфинат натрия (7362,5 мг, 72,2 ммоль, 3,0 экв.), и смесь перемешивали при 120°C в течение 3 ч. в атмосфере N₂. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), затем доводили до pH=8 с помощью 1н раствора HCl, затем экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 10/1 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (3000 мг, выход 67%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 7,21 (с., 1H), 7,11 (с., 1H), 6,92 (с., 1H), 3,06 (с., 3H), 2,36 (с., 3H).

Шаг Б: 2-Йод-3-метил-5-метилсульфонилфенол

В смесь 3-метил-5-метилсульфонилфенола (3,0 г, 16,11 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (25 мл) добавляли NaN (1,29 г, 32,22 ммоль, 2,0 экв., 60%) при 0°C, и смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин., затем I₂ (3,26 г, 12,89 ммоль, 0,8 экв.) добавляли в смесь и перемешивали смесь при 25°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили водой, затем доводили до pH= 6 с помощью 1н раствора HCl, затем экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл x 3), промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением желтого твердого вещества. Остаток очищали на колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 10:0 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, выход 26%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 312,9 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: 3-Метил-5-метилсульфонил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол и (2-гидрокси-6-метил-4-метилсульфонилфенил)бороновая кислота

В смесь 2-йод-3-метил-5-метилсульфонилфенола (400,0 мг, 1,28 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,62 г, 6,41 ммоль, 5,0 экв.) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли KOAc (377,3 мг, 3,84 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (93,7 мг, 0,13 ммоль, 0,1 экв.), затем смесь перемешивали при 95°C в

течение 4 часов. Смесь охлаждали до 25°C. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, выход 25%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 313,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

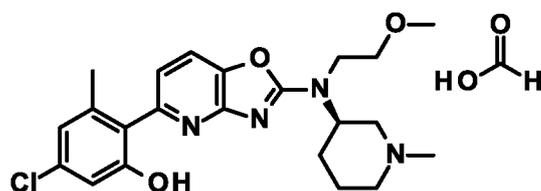
Шаг Г: 3-Метил-2-[2-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-метилсульфонил-фенола 2,2,2-трифторуксусная кислота

В раствор 3-метил-5-метилсульфонил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (50,0 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.), 5-бром-*N*-[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин 2,2,2-трифторуксусной кислоты (*пример 30, шаг И*) (68,1 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.), K₂CO₃ (66,31 мг, 0,48 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл)/воде (0,2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (11,71 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂ при 25°C, затем перемешивали в течение 4 часов при 95°C. Смесь затем охлаждали до 25°C, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией C₁₈ (20 г, 0,1% ТФК в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (35,9 мг, выход 42%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 417,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

20

Пример 90:

5-Хлор-2-[2-[2-метоксиэтил-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола муравьиная кислота



25

Шаг А: 5-Хлор-*N*-(2-метоксиэтил)-*N*-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин

Раствор 5-хлор-*N*-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин (*пример 15, шаг 1*) (200 мг, 0,75 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (2 мл) охлаждали до 0°C и добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 45 мг, 1,12 ммоль, 1,5 экв.). Смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение 5 мин. Затем 2-

30

бромэтилметиловый эфир (CAS №6482-24-2, 0,08 мл, 0,9 ммоль, 1,2 экв.) добавляли в реакционную смесь, которую перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой (10 мл) и EtOAc (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью дополнительного EtOAc (2 x 10 мл).
 5 Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2 x 10 мл), сушили (MgSO₄), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (12 г, 0-10% (0,7 М аммиака/MeOH)/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (65,0 мг, выход 25%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС м/з 325,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

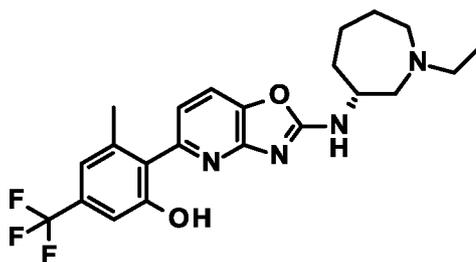
10

Шаг Б: 5-Хлор-2-[2-[2-метоксиэтил-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола муравьиная кислота

Смесь 5-хлор-*N*-(2-метоксиэтил)-*N*-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-
 15 b]пиридин-2-амин (65,0 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (41,0 мг, 0,22 ммоль, 1,1 экв.), аддукта 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроценпалладийя(II) дихлорида-толуола (8,2 мг, 0,01 ммоль, 0,05 экв.) и карбоната калия (55,3 мг, 0,4 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (1,6 мл) и воде (0,4 мл) дегазировали с помощью N₂ в течение ~5 мин., затем
 20 нагревали до 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали до к.т., после чего добавляли XPhos Pd G3 (8,5 мг, 0,01 ммоль, 0,05 экв.) и реакционную смесь дегазировали с помощью N₂ в течение ~5 мин. и затем нагревали до 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и перемешивали при этой температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь разводили солевым раствором (10 мл) и EtOAc
 25 (10 мл), после чего слои разделяли, и водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 10 мл). Объединенные органические вещества концентрировали под вакуумом и неочищенный продукт очищали хроматографией на силикагеле (4 г, 0-10% ((0,7М NH₃ в MeOH)/ДХМ)), а затем препаративной хроматографией (12 г, 5-55% (0,1% муравьиной кислоты в MeCN)/(0,1%
 30 муравьиной кислоты в воде)) с получением указанного в заголовке соединения (26,0 мг, выход 26%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС м/з 431,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 91:

2-[2-[[*(3R)*-1-Этилазепан-3-ил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол



Шаг 1: трет-Бутил-*N*-[[*(3R)*-1-этилазепан-3-ил]карбамат

5 Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого масла, ЖХ-МС: m/z 243,4 $[M+H]^+$, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 46, шаг 1, начиная с трет-бутил-*N*-[[*(3R)*-азепан-3-ил]карбамата (CAS №1354351-56-6) и йодэтана (CAS №75-03-6).

10 Шаг 2: 5-Хлор-*N*-[[*(3R)*-1-этилазепан-3-ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин

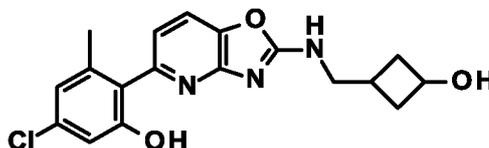
Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-желтого твердого вещества, ЖХ-МС: m/z 295,3 $[M+H]^+$, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 52, шаг 2, начиная с трет-бутил-*N*-[[*(3R)*-1-этилазепан-3-ил]карбамата (пример 91, шаг 1) и 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (CAS №1783370-92-2).

Шаг 3: 2-[2-[[*(3R)*-1-Этилазепан-3-ил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

20 Указанное в заголовке соединение получали в виде желтой пены, ЖХ-МС: m/z 435,3 $[M+H]^+$, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 14, шаг 2, начиная с 5-хлор-*N*-[[*(3R)*-1-этилазепан-3-ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин (пример 91, шаг 1) и 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (CAS №2557358-38-8).

25 Пример 92:

5-Хлор-2-[2-[[3-гидроксициклобутил)метиламино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол



Шаг А: 3-(Аминометил)циклобутанола гидрохлорид

В раствор транс-3-(Вос-аминометил)циклобутанола (100 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (0,5 мл) добавляли HCl/диоксан (0,5 мл, 2,0 ммоль, 4,03 экв.).

- 5 Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (68,0 мг, выход 99%) в виде белого твердого вещества.

Шаг Б: 3-[[5-Бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]метил]циклобутанола10 2,2,2-трифторуксусная кислота

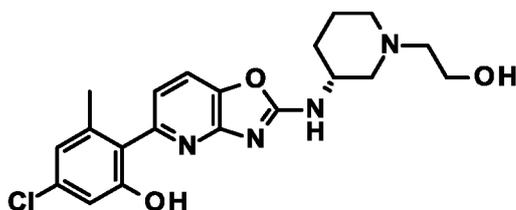
В раствор 3-(аминометил)циклобутанола гидрохлорида (68,0 мг, 0,49 ммоль, 1,0 экв.) и ДИПЭА (0,26 мл, 1,48 ммоль, 3,0 экв.) в MeCN (7 мл) добавляли 5-бром-2-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин (115,4 мг, 0,49 ммоль, 1,0 экв.) в пять порций и смесь перемешивали при 20°C в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и
15 фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (45,0 мг, выход 31%) в виде белой пены. ЖХ-МС: *m/z* 298,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

20 Шаг В: 5-Хлор-2-[2-[(3-гидроксициклобутил)метиламино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол

В раствор 3-[[5-бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]метил]циклобутанола 2,2,2-трифторуксусной кислоты (20,0 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (18,76 мг,
25 0,1 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) добавляли CsF (40,8 мг, 0,27 ммоль, 4,0 экв.) и XPhosPdG3 (5,68 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов. Затем реакцию смесь охлаждали до 25°C, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в
30 воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (14,5 мг, выход 58%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 360,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 93:

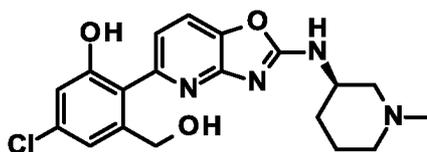
35 5-Хлор-2-[2-[(3*R*)-1-(2-гидроксиэтил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол



Указанное в заголовке соединение получали в виде грязно-белой пены, ЖХ-МС: m/z 403,2 $[M+H]^+$, ИЭР пол., используя химию, подобную описанной в примере 19, начиная с 2-[(3R)-3-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-1-пиперидил]этанола (пример 52, шаг 2) и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (CAS №1207961-50-9).

Пример 94:

5-Хлор-3-(гидроксиметил)-2-[2-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол



Шаг А: 5-Хлор-3-гидрокси-2-йодбензальдегид

В смесь 3-хлор-5-гидроксибензальдегида (CAS №1829-33-0, 8,1 г, 51,7 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (81 мл) добавляли NaH (2,48 г, 103,47 ммоль, 2,0 экв., 60%) порциями при 0°C в атмосфере N₂, перемешивали в течение 30 мин., затем I₂ (13,1 г, 51,7 ммоль, 1,0 экв.) добавляли порциями и перемешивали в течение 15,5 часов при 25°C. Смесь выливали в один моль водного раствора соляной кислоты (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 5:1) и повторно очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 20 г, 0,1% NH₃·H₂O в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (730 мг, выход 4%) в виде светло-зеленого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 280,9 $[M-H]^-$, ИЭР отр.

Шаг Б: 5-Хлор-2-йод-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензальдегид

Смесь Cs₂CO₃ (865,13 мг, 2,66 ммоль, 1,5 экв.) и 5-хлор-3-гидрокси-2-йодбензальдегида (500,0 мг, 1,77 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (10 мл) дегазировали и

продували с помощью N_2 трижды и перемешивали в течение 30 мин. Затем SEM-Cl (442,7 мг, 2,66 ммоль, 1,5 экв.) добавляли в смесь одной порцией. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Затем смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, выход 68%) в виде желтого масла. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [частей на миллион]: 10,02 (с., 1H), 7,48 (д., 1H), 7,38 (д., 1H), 5,46 (с., 2H), 3,76 (т., 2H), 0,89 (т., 2H), -0,04 (с., 9H).

Шаг В: [5-Хлор-2-йод-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)фенил]метанол

Боргидрид натрия (55,0 мг, 1,45 ммоль, 1,2 экв.) добавляли небольшими порциями в раствор 5-хлор-2-йод-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензальдегида (500,0 мг, 1,21 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (5 мл) и воде (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 3 часов при 25°C. Смесь выливали в воду (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (470 мг, выход 94%) в виде желтого масла. 1H -ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ [частей на миллион]: 7,13 (с., 1H), 7,09 (д., 1H), 5,60 (т., 1H), 5,36 (с., 2H), 4,42-4,37 (м., 2H), 3,73 (т., 2H), 0,92-0,85 (м., 2H), -0,02-0,05 (м., 9H).

Шаг Г: [4-Хлор-2-(гидроксиметил)-6-(2-триметилсилилэтоксиметокси)фенил]бороновая кислота

Смесь [5-хлор-2-йод-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)фенил]метанола (60,0 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) и бис(пинаколато)дибора (183,69 мг, 0,72 ммоль, 5,0 экв.) в 1,4-диоксане (150 мл) дегазировали и трижды продували азотом и KOAc (42,6 мг, 0,43 ммоль, 3,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (10,6 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) добавляли в смесь одной порцией. Смесь нагревали при микроволновом облучении при 90°C в течение 2 ч. Смесь очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг, 0,1 ммоль, выход 67%) в виде темно-коричневого масла. 1H -ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [частей

на миллион]: 6,99 (с., 1H), 6,94 (с., 1H), 5,29 (с., 1H), 5,22 (с., 1H), 4,55 (с., 2H), 3,81-3,71 (м., 2H), 0,93 (т., 2H), 0,01 (с., 9H).

Шаг Д: [5-Хлор-2-[2-[[3R]-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-

5 b]пиридин-5-ил]-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)фенил]метанол

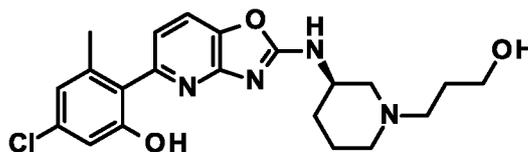
Смесь K_2CO_3 (41,5 мг, 0,3 ммоль, 2,5 экв.), 5-бром-*N*-[(3*R*)-1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин 2,2,2-трифторуксусной кислоты (76,7 мг, 0,18 ммоль, 1,5 экв.) и [4-хлор-2-(гидроксиметил)-6-(2-триметилсилилэтоксиметокси)фенил]бороновой кислоты (40,0 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) дегазировали и продували азотом трижды и XPhos Pd G3 (10,11 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) добавляли в смесь. Смесь нагревали при 95°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением и очищали колоночной хроматографией (C_{18} , 0,1% $NH_3 \cdot H_2O$ в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (27,0 мг, выход 43%) в виде красного масла. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ [частей на миллион]: 7,80 (д., 1H), 7,28 (с., 1H), 7,23 (с., 1H), 7,13 (д., 1H), 5,13 (с., 2H), 4,34 (с., 1H), 4,15-4,09 (м., 1H), 3,88 (д., 1H), 3,57 (т., 2H), 3,54-3,47 (м., 1H), 2,94 (с., 3H), 2,32-2,19 (м., 1H), 2,18 (ш.с., 1H), 2,03 (с., 1H), 1,93-1,84 (м., 1H), 1,72-1,64 (м., 1H), 1,42-1,27 (м., 1H), 0,85 (т., 2H), -0,05 (с., 9H).

20 Шаг Е: 5-Хлор-3-(гидроксиметил)-2-[2-[[3R]-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол

Раствор [5-хлор-2-[2-[[3R]-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)фенил]метанола (14,0 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) и ТФК (0,26 мл, 3,49 ммоль, 129,4 экв.) в ДХМ (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После удаления растворителя остаток очищали колоночной хроматографией (C_{18} , 0,1% ТФК в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (7,25 мг, 0,01 ммоль, выход 69%) в виде желтого твердого вещества. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ [частей на миллион]: 7,87 (д., 1H), 7,27 (д., 1H), 7,10 (с., 1H), 6,90 (с., 1H), 4,50-4,32 (м., 2H), 4,29-4,09 (м., 1H), 3,98-3,79 (м., 1H), 3,64-3,38 (м., 1H), 3,15-3,05 (м., 1H), 2,94 (с., 5H), 2,29-2,08 (м., 1H), 2,03-1,82 (м., 2H), 1,79-1,59 (м., 1H).

Пример 95:

5-Хлор-2-[2-[[*(3R)*-1-(3-гидроксипропил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол



Шаг А: 3-[[*(3R)*-3-[(5-Бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-1-пиперидил]пропан-1-ол

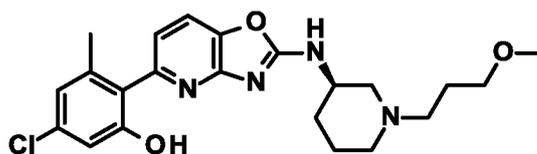
В перемешанный раствор 5-бром-*N*-[[*(3R)*-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амина дигидрохлорида (*пример 75, шаг Б*) (50,0 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1,2 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (200 мкл, 1,15 ммоль, 9,66 экв.) и 3-бром-1-пропанол (12,0 мкл, 0,13 ммоль, 1,12 экв.) и реакцию оставляли перемешиваться при 100°C в течение 18 ч. Реакцию охлаждали до к.т. и разводили с помощью ДХМ (5 мл) и MeOH (1 мл), а затем концентрировали под пониженным давлением на диоксиде кремния. Неочищенную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-10% MeOH (0,7 М NH₃): EtOAc, с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, выход 60%) в виде светло-желтого масла. ЖХ-МС *m/z* 355,21; 357,2 (изотопы Br) [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 5-Хлор-2-[2-[[*(3R)*-1-(3-гидроксипропил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол

Раствор 3-[[*(3R)*-3-[(5-бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-1-пиперидил]пропан-1-ола (55,0 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (33,0 мг, 0,18 ммоль, 1,14 экв.) и карбоната калия (43,0 мг, 0,31 ммоль, 2,01 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) продували (барботировали N₂, в то же время обрабатывая ультразвуком) в течение 10 мин. [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (7,0 мг, 0,01 ммоль, 0,06 экв.) добавляли и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 16 ч. Неочищенную смесь концентрировали под пониженным давлением и очищали колоночной хроматографией (силикагель, 0-50% MeOH: EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (39,0 мг, выход 59%) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС *m/z* 417,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 96:

5-Хлор-2-[2-[[*(3R)*-1-(3-метоксипропил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол



Шаг А: 5-Бром-N-[(3R)-1-(3-метоксипропил)-3-пиперидил]оксазоло[4,5-
b]пиридин-2-амин

В перемешанный раствор 5-бром-N-[(3R)-3-пиперидил]оксазоло[4,5-
5 b]пиридин-2-амина дигидрохлорида (50,0 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) (пример 73, шаг
3) в MeCN (2,4 мл) добавляли карбонат цезия (315,0 мг, 0,97 ммоль, 4,07 экв.) и
реакционную смесь обрабатывали ультразвуком (2 мин.) и оставляли
перемешиваться в течение 0,5 ч. Затем 1-бром-3-метоксипропан (29,0 мкл, 0,26
ммоль, 1,1 экв.) добавляли и реакцию оставляли перемешиваться в течение 1 ч.
10 Затем реакцию нагревали при 60°C в течение ночи (16 ч.). Реакцию фильтровали
через целит, концентрировали под пониженным давлением и загружали на целит.
Неочищенную реакционную смесь очищали обращенно-фазовой колоночной
хроматографией (сухая загрузка, C18, 40 г, 05-20% MeCN: H₂O (0,1% HCO₂H) с
получением указанного в заголовке соединения (34,0 мг, выход 38%) в виде
15 бесцветного аморфного твердого вещества.

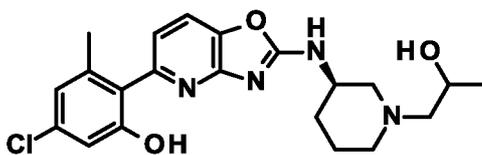
Шаг Б: 5-Хлор-2-[2-[[[(3R)-1-(3-метоксипропил)-3-
пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенол

Следуя экспериментальным процедурам, указанным выше (пример 95),
20 вышеуказанный 5-бром-N-[(3R)-1-(3-метоксипропил)-3-пиперидил]оксазоло[4,5-
b]пиридин-2-амин (34 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв.) и (4-хлор-2-гидрокси-6-
метилфенил)бороновую кислоту (21 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) приводили в реакцию с
получением указанного в заголовке соединения (18,6 мг, выход 46%). ЖХ-МС м/з
431,4; 433,4 (изотопы Cl) [M+H]⁺, ИЭР пол.

25

Пример 97:

5-Хлор-3-метил-2-[2-[[[(3R)-1-(2-гидроксипропил)-3-
пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенол



30

Шаг А: 1-[(3R)-3-[(5-Бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-1-пиперидил]пропан-2-ол

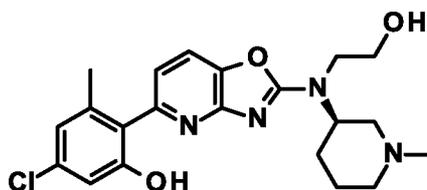
Раствор 5-бром-*N*-[(3R)-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амина (пример 75, шаг Б) (159 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) (пример 75, шаг 3) и карбоната калия (281 мг, 2,0 ммоль, 5,0 экв.) в ДМФ (2 мл) перемешивали в течение 5 мин., после чего добавляли раствор 1-хлор-2-пропанола (76,9 мг, 0,81 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФ (0,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 часов. Затем реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивание продолжали в течение 5 часов. Наконец, реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 16 ч. Затем реакционной смеси позволяли остыть до к.т. и оставляли при этой температуре на 5 дней. Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и 1М водн. HCl добавляли, пока не достигали pH 7. EtOAc (10 мл) добавляли и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 10 мл), после чего объединенные органические вещества концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали хроматографией (силикагель, колонка, 0-10% (MeOH/ДХМ)), после чего колонку промывали с помощью 20% (0,7М NH₃ в MeOH)/ДХМ с получением указанного в заголовке соединения (21,0 мг, выход 18%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС м/з: 355,2; 357,1 (изотопы Br) [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 5-Хлор-3-метил-2-[2-[(3R)-1-(2-гидроксипропил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол

Следуя экспериментальным процедурам, указанным выше (пример 95), вышеуказанный 1-[(3R)-3-[(5-бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-1-пиперидил]пропан-2-ол (21,0 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.) и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (11,6 мг, 0,06 ммоль, 1,2 экв.) приводили в реакцию с получением указанного в заголовке соединения (8,0 мг, выход 33%). ЖХ-МС м/з 417,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 98:

5-Хлор-2-[2-[2-гидроксиэтил-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол



Шаг А: 5-Бром-N-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]-оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин

Раствор 5-бром-N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амина (*пример 30, шаг И*) (120 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (2 мл) охлаждали до 0°C и добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 23,1 мг, 0,58 ммоль, 1,5 экв.). Смеси давали нагреться до к.т. и перемешивали в течение 5 мин. Затем (2-бромэтокси)-*трет*-бутилдиметилсилан (CAS №86864-60-0, 0,1 мл, 0,46 ммоль, 1,2 экв.) добавляли и перемешивали при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гидрид натрия (60% в минеральном масле, 7,7 мг, 0,19 ммоль, 0,5 экв.) добавляли и затем перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Реакцию гасили водой (2 мл), разбавляли с помощью 10% водн. раствора LiCl (10 мл) и EtOAc (3 мл) и слои разделяли. Органический слой промывали 10% водн. раствором LiCl (2 x 10 мл) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали хроматографией (силикагель, 5-10% MeOH/ДХМ) с получением указанных в заголовке соединений (76 мг, выход 40%) в виде бледно-желтого твердого вещества. ЖХ-МС м/з 469,3; 471,3 (изотопы Br) [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 2-[2-[2-[(трет-Бутил(диметил)силил]оксиэтил]-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]-оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенол

Раствор 5-бром-N-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил]-N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амина (76,0 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.), (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (58,0 мг, 0,31 ммоль, 1,92 экв.) и карбоната калия (47,0 мг, 0,34 ммоль, 2,1 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (1 мл) продували (барботируя N₂, в то же время обрабатывая ультразвуком) в течение 10 мин. [1,1'-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (7,0 мг, 0,01 ммоль, 0,06 экв.) добавляли и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 1 ч. Реакцию разбавляли 50 об. % солевого раствора (50 мл) и EtOAc (50 мл) и слои разделяли. Водный слой дополнительно экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл), объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Неочищенную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (40 г, 0-10% MeOH (0,7M

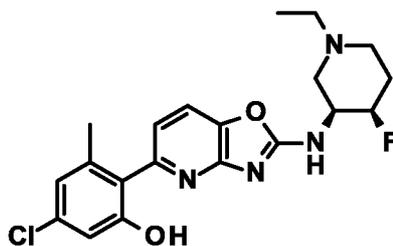
NH₃)/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (91,0 мг, выход 85%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС м/з 531,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.

5 Шаг В: 5-Хлор-2-[2-[2-гидроксиэтил-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенол

В перемешанный раствор 2-[2-[2-[трет-бутил(диметил)силил]оксиэтил-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола (79,0 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и метаноле (200 мкл) добавляли 10 4М HCl в диоксане (750,0 мкл, 3,0 ммоль, 20,2 экв.) и реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 45 мин. Реакцию концентрировали до сухости с получением 68 мг коричневого твердого вещества. 40 мг выделенного материала растворяли в MeOH (~2 мл) и вносили в колонку SCX. Колонку промывали с помощью MeOH (50 мл), а затем продукт элюировали с помощью 7М NH₃ в MeOH. 15 Растворитель концентрировали под вакуумом и полученное твердое вещество сушили в вакуумном эксикаторе при 45°C с получением указанного в заголовке соединения (28,0 мг, выход 43%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС м/з 417,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

20 **Пример 99а:**

5-Хлор-2-[2-[[[(3S,4R)-1-этил-4-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенол



25 Шаг А: *рел-цис*-3-[(5-Хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]-4-фторпиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутиловый сложный эфир

Следуя **GP1**, 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-b]пиридин (150 мг, 733 мкмоль, 1,0 экв.) и *рел-цис*-3-амино-4-фторпиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый сложный эфир (201,9 мг, 879,1 мкмоль, 1,2 экв.) приводили в реакцию в запаянной пробирке при микроволновых условиях при 140°C в течение 1 ч., затем перемешивание продолжали в течение 2 дней при 140°C. Затем *N,N*-диизопропилэтиламин (142,0 мг, 188 мкл, 1,1 ммоль, 1,5 экв.) и *рел-цис*-3-амино-4-

фторпиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый сложный эфир (202,0 мг, 879 мкмоль, 1,2 экв.) добавляли снова и реакцию перемешивали при 150°C в течение 1 дня. После обработки и очистки флэш-хроматографией (силикагель, градиент 0-50% EtOAc в гептане) указанное в заголовке соединение получали (50,2 мг, выход 18%) в виде оранжевого вязкого масла. ЖХ-МС: м/з 371,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: 5-Хлор-2-[2-[[*(3S,4R)*]-1-этил-4-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол и 5-хлор-2-[2-[[*(3R,4S)*]-1-этил-4-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол

Следуя **GP2a**, *рел-цис*-3-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-4-фторпиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый сложный эфир (175 мг, 353,95 мкмоль, 1,0 экв.) и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (118,8 мг, 637 мкмоль, 1,8 экв.) приводили в реакцию. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (градиент 0-50% EtOAc в гептане) с получением *рел-цис*-3-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]-4-фторпиперидин-1-карбоновой кислоты *трет*-бутилового сложного эфира (147 мг, 80%) в виде желтого вязкого масла. ЖХ-МС: м/з 477,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

После разделения с помощью хиральной СФХ (колонка хиральная ИК, 5 мкм, 250 x 20 мм, расход 80 мл, 100 бар, 28% MeOH) получали две фракции. Первое элюирование 5-хлор-2-[2-[[*(3S,4R)*]-1-этил-4-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол (R_t 3,06; 53,4 мг, выход 34%) и второе элюирование 5-хлор-2-[2-[[*(3R,4S)*]-1-этил-4-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол (R_t 3,92; 48,5 мг, выход 33%). ЖХ-МС: 477,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

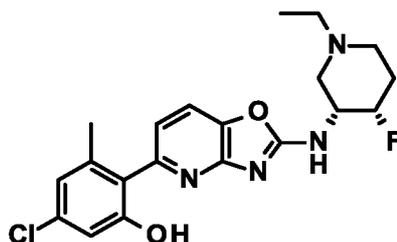
Шаг В: 5-Хлор-2-[2-[[*(3S,4R)*]-1-этил-4-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол

Вышеуказанный энантиомер 5-хлор-2-[2-[[*(3S,4R)*]-1-этил-4-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол (53,4 мг, 104 мкмоль, 1,0 экв.) приводили в реакцию в ДХМ (1 мл) и MeOH (0,5 мл) с 4 М HCl в диоксане (310 мг, 260 мкл, 1,04 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. с получением 5-хлор-2-[2-[[*(3S,4R)*]-4-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенола гидрохлорида (50,9

5 мг, 109%) в виде светло-желтого порошка. ЖХ-МС: m/z 377,2 $[M+H]^+$, ИЭР пол. Соединение использовали без дополнительной очистки на следующем шаге, который проводили с ацетальдегидом, следуя **GP4**. Указанное в заголовке соединение получали (38,4 мг, выход 84%) в виде грязно-белого порошка. ЖХ-МС: 405,3 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Пример 99б:

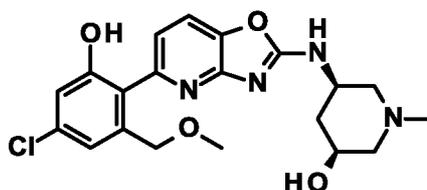
**5-Хлор-2-[2-[[*(3R,4S)*-1-этил-4-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-
b]пиридин-5-ил]-3-метилфенол**



10 Вышеуказанный энантиомер 5-хлор-2-[2-[[*(3R,4S)*-1-этил-4-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-
b]пиридин-5-ил]-3-метилфенол (48,5 мг, 102 мкмоль, 1,0 экв.) приводили в реакцию в ДХМ (1 мл) и MeOH (0,5 мл) с 4 М HCl в диоксане (254 мкл, 1,02 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 3 ч. с получением 5-хлор-2-[2-[[*(3R,4S)*-4-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-
b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола гидрохлорида (49,6 мг, 116%) в виде светло-желтого порошка. ЖХ-МС: m/z 377,2 $[M+H]^+$, ИЭР пол. Соединение использовали без дополнительной очистки на следующем шаге, который проводили с ацетальдегидом, следуя процедуре, указанной в **GP4**. Указанное в заголовке соединение получали (32,8 мг, выход 70%) в виде светло-желтого порошка. ЖХ-МС: m/z 405,3 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Пример 100:

25 **(3*S*,5*R*)-5-[[5-[4-Хлор-2-гидрокси-6-(метоксиметил)фенил]оксазоло[4,5-
b]пиридин-2-ил]амино]-1-метилпиперидин-3-ол**



Шаг А: 5-Хлор-3-гидрокси-2-йодбензальдегид

В смесь 3-хлор-5-гидроксибензальдегида (CAS №1829-33-0, 10,0 г, 63,9 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (100 мл) добавляли NaH (3,07 г, 127,7 ммоль, 2,0 экв., 60%) порциями при 0°C в атмосфере N₂, перемешивали в течение 30 мин., затем йод (16,2 г, 63,9 ммоль, 1,0 экв.) добавляли порциями и перемешивали в течение 15,5 часов при 25°C. Смесь выливали в один моль в водный раствор соляной кислоты (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (150 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 5:1) и повторно очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% NH₃·H₂O в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (730 мг, выход 4%) в виде светло-зеленого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 280,9 [M-H]⁻, ИЭР отр.

Шаг Б: 5-Хлор-2-йод-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензальдегид
 Смесь Cs₂CO₃ (1263,1 мг, 3,88 ммоль, 1,5 экв.) и 5-хлор-3-гидрокси-2-йодбензальдегид (730,0 мг, 2,58 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (10 мл) дегазировали и продували трижды с помощью N₂ и перемешивали в течение 30 мин. Затем SEM-Cl (646,32 мг, 3,88 ммоль, 1,5 экв.) добавляли в смесь в одну порцию. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (700,0 мг, 1,7 ммоль, выход 66%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ [частей на миллион]: 10,02 (с., 1H), 7,48 (д., 1H), 7,38 (д., 1H), 5,46 (с., 2H), 3,76 (т., 2H), 0,89 (т., 2H), -0,04 (с., 9H).

Шаг В: [5-Хлор-2-йод-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)фенил]метанол
 Боргидрид натрия (77,0 мг, 2,04 ммоль, 1,20 экв.) добавляли небольшими порциями в раствор 5-хлор-2-йод-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензальдегида (700,0 мг, 1,7 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (7 мл) и воде (0,7 мл). Смесь перемешивали в течение 3 часов при 25°C. Смесь выливали в воду (15 мл) и

экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (700,0 мг, выход 99%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [частей на миллион]: 7,13 (с., 1H), 7,09 (д., 1H), 5,60 (т., 1H), 5,36 (с., 2H), 4,42-4,37 (м., 2H), 3,73 (т., 2H), 0,92-0,85 (м., 2H), -0,02-0,05 (м., 9H).

10 Шаг Г: 2-[[5-Хлор-2-йод-3-
(метоксиметил)фенокси]метокси]этилтриметилсилан

В смесь [5-хлор-2-йод-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)фенил]метанола (700,0 мг, 1,69 ммоль, 1,0 экв.) и NaH (97,22 мг, 4,05 ммоль, 2,4 экв., 60%) в ТГФ (8 мл) добавляли Me-I (0,21 мл, 3,38 ммоль, 2,0 экв.) в одну порцию в атмосфере N₂ при 25°C и перемешивали в течение 5 часов. Смесь выливали в воду (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир/этилацетат = от 0/1 до 5/1), концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (600,0 мг, выход 83%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [частей на миллион]: 7,12 (д., 1H), 7,07 (д., 1H), 5,37 (с., 2H), 4,38 (с., 2H), 3,78-3,70 (м., 2H), 3,38 (с., 3H), 0,91-0,85 (м., 2H), -0,03-0,06 (м., 9H).

25 Шаг Д: 2-[[5-Хлор-2-йод-3-
(метоксиметил)фенокси]метокси]этилтриметилсилан

Смесь 2-[[5-хлор-2-йод-3-
(метоксиметил)фенокси]метокси]этилтриметилсилана (60,0 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) и бис(пинаколато)дибора (355,35 мг, 1,4 ммоль, 10,0 экв.) в 1,4-диоксане (150 мл) дегазировали и продували с помощью N₂ трижды и KOAc (68,67 мг, 0,7 ммоль, 5,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (10,24 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) добавляли в смесь в одну порцию. Смесь нагревали под микроволновым излучением при 90°C в течение 2 часов. Смесь очищали колоночной хроматографией C18 (20 г, 0,1% ТФК в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг, 0,05 ммоль, выход 33%) в виде темно-коричневого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [частей

на миллион]: 7,02 (д., 1H), 6,92 (д., 1H), 5,21 (с., 2H), 4,43 (с., 2H), 3,77 (т., 2H), 3,29 (с., 3H), 1,37 (с., 12H), 0,96-0,90 (м., 3H), 0,005 (с., 9H).

Шаг Е: трет-Бутил-(3R,5S)-3-((5-бромоксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино)-

5 5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата

В раствор (3R,5S)-3-амино-5-гидроксипиперидин-1-карбоновой кислоты трет-бутилового сложного эфира (CAS №1932513-59-1, 277,94 мг, 1,29 ммоль, 2,5 экв.) и ДИЭА (331,6 мг, 2,57 ммоль, 5,0 экв.) в NMP (1 мл) добавляли 5-бром-2-хлороксазоло[4,5-b]пиридин (120,0 мг, 0,51 ммоль, 1,0 экв.), перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (вода (0,1% ТФК)-MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, выход 94%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [частей на миллион]: 7,43 (д., 1H), 7,09 (д., 1H), 3,93-3,83 (м., 0,3H), 3,82-3,77 (м., 1H), 3,76-7,75 (м., 0,6H), 3,72-3,55 (м., 2H), 3,41-3,29 (м., 0,5H), 3,18-3,06 (м., 0,5H), 3,04-2,87 (м., 1H), 2,5-2,17 (м., 1H), 1,67-1,50 (м., 1H), 1,37-1,15 (м., 9H).

Шаг Ж: (3S,5R)-5-[(5-Бромоксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]пиперидин-3-

20 ола гидрохлорид

Раствор трет-бутил-(3R,5S)-3-[(5-бромоксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (200,0 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.) и HCl/диоксана (2,0 мл, 8,0 ммоль, 16,53 экв.) перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. Смесь концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (вода (0,1% HCl)-MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, выход 95%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [частей на миллион]: 7,59 (д., 1H), 7,25 (д., 1H), 4,30-4,21 (м., 1H), 4,16-4,11 (м., 1H), 3,53-3,38 (м., 1H), 3,38-3,37 (м., 0,5H), 3,33-3,32 (м., 0,5H), 3,26-3,23 (м., 1H), 3,06-3,01 (м., 1H), 2,35-2,30 (м., 1H), 1,97-1,90 (м., 1H).

Шаг И: (3S,5R)-5-[(5-Бромоксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]-1-метилпиперидин-3-ола 2,2,2-трифторуксусная кислота

В раствор (3S,5R)-5-[(5-бромоксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]пиперидин-3-ола гидрохлорида (150,0 мг, 0,43 ммоль, 1,0 экв.), NaOAc (42,23 мг, 0,51 ммоль,

1,2 экв.) в метаноле (2 мл) добавляли формальдегид (104,45 мг, 1,29 ммоль, 3,0 экв., 37%) в атмосфере N₂, и перемешивали при 25°C в течение 0,5 ч., затем NaBH₃CN (134,81 мг, 2,15 ммоль, 5,0 экв.) добавляли и перемешивание продолжали в течение 1,5 часов при 25°C. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (вода (0,1% ТФК)-MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (130,0 мг, выход 67%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [частей на миллион]: 7,58 (д., 1H), 7,24 (д., 1H), 4,47-4,13 (м., 2H), 3,57-3,31 (м., 4H), 2,94 (с., 3H), 2,43-2,00 (м., 2H).

10 Шаг К: (3*S*,5*R*)-5-[[5-[4-Хлор-2-(метоксиметил)-6-(2-триметилсилилэтоксиметокси)-фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]-1-метилпиперидин-3-ол

15 Смесь K₂CO₃ (16,92 мг, 0,12 ммоль, 2,5 экв.), 2-[[5-хлор-3-(метоксиметил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенокси]метокси]этилтриметилсилана (21,0 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.) и (3*S*,5*R*)-5-[(5-бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-1-метилпиперидин-3-ола 2,2,2-трифторуксусной кислоты (28,1 мг, 0,06 ммоль, 1,3 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,200 мл) дегазировали и продували с помощью N₂ три раза и XPhos Pd G3 (4,12 мг, 0,0 ммоль, 0,1 экв.) добавляли в смесь. Смесь нагревали при микроволновом облучении при 95°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали под пониженным давлением и очищали колоночной хроматографией C18 (20 г, 0,1% NH₃·H₂O в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг, выход 74%) в виде красного масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [частей на миллион]: 7,80 (д., 1H), 7,24 (д., 1H), 7,21 (с., 1H), 7,08 (д., 1H), 5,13 (с., 2H), 4,76-4,58 (м., 1H), 4,49-4,32 (м., 1H), 4,21 (с., 2H), 3,95-3,75 (м., 1H), 3,59 (т., 2H), 3,53-3,37 (м., 1H), 3,26 (с., 1H), 3,21 (с., 3H), 2,94 (с., 3H), 2,89-2,66 (м., 1H), 2,60-2,43 (м., 1H), 2,30-2,03 (м., 2H), 1,79-1,53 (м., 1H), 0,86 (т., 2H), -0,04 (с., 9H).

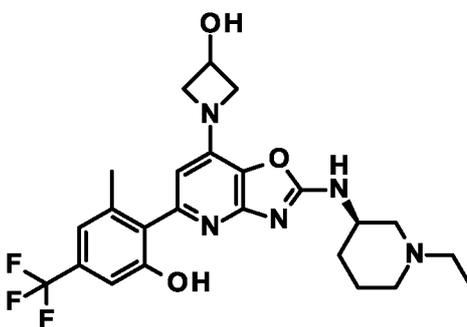
30 Шаг К: (3*S*,5*R*)-5-[[5-[4-Хлор-2-гидрокси-6-(метоксиметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]-1-метилпиперидин-3-ол

35 Раствор (3*S*,5*R*)-5-[[5-[4-хлор-2-(метоксиметил)-6-(2-триметилсилилэтоксиметокси)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]-1-метилпиперидин-3-ола (20,0 мг, 0,04 ммоль, 1,0 экв.) и ТФК (0,5 мл, 6,73 ммоль, 184,82 экв.) в ДХМ (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Остаток очищали

колоночной хроматографией C18 (20 г, 0,1% ТФК в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (8,63 мг, выход 54%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [частей на миллион]: 7,90 (д., 1H), 7,20 (д., 1H), 7,04 (д., 1H), 6,92 (д., 1H), 4,80-4,34 (м., 2H), 4,24 (с., 2H), 4,06-3,79 (м., 1H), 3,69-3,36 (м., 2H), 3,21 (с., 3H), 2,95 (с., 3H), 2,85-2,66 (м., 1H), 2,26-2,07 (м., 1H), 2,03 (с., 1H), 1,94-1,49 (м., 1H).

Пример 101:

1-**[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-[2-гидрокси-6-метил-4-**
10 **(трифторметил)фенил]-оксазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил]азетидин-3-ол**



Шаг А: 2-[7-Хлор-2-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-
b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

трет-Бутил-*(3R)*-3-[[7-хлор-5-[2-метокси-6-метил-4-

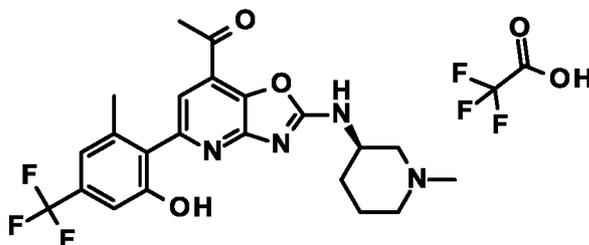
15 (трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-
карбоксилат (275,0 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (15 мл) и добавляли
трибромид бора (1 М в ДХМ) (2,29 мл, 2,29 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали
при комнатной температуре в течение 2 ч. и затем концентрировали в вакууме.
Полученный остаток растворяли в 0,7 н аммиаке в MeOH (5 мл), затем
20 концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растворяли в EtOH (10 мл) и
одну каплю AcOH добавляли, а затем ацетальдегид (0,1 мл, 1,83 ммоль, 4,0 экв.).
Реакцию перемешивали в течение 1 ч., затем СТАВ (242,42 мг, 1,14 ммоль, 2,5 экв.)
добавляли. Реакцию перемешивали в течение 1 ч., затем влажный MeOH (5 мл) и
смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Реакционную
25 смесь загружали в сухом виде на диоксид кремния и очищали флэш-
хроматографией на силикагеле (колонка 12 г, 0-10% (0,7 н аммиака в MeOH/ДХМ))
с получением указанного в заголовке соединения (195 мг, выход 93%) в виде
светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 455,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 1-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)-фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил]азетидин-3-ол

2-[7-Хлор-2-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол (*пример 101, шаг А*) (150 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в NMP (2 мл) и 3-гидроксиазетидин (482,1 мг, 6,6 ммоль, 20,0 экв.) добавляли. Смесь герметизировали в пробирке и перемешивали при 80°C в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили до 5,1 мл с помощью ДМСО, фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (устройство управления отбором проб Waters 2767, бинарный градиентный модуль Waters 2545, органайзер Waters Systems Fluidics, насос Waters 515 ACD, подпиточный насос Waters 515, детектор с фотодиодной матрицей Waters 2998, Waters QDa) на препаративной колонке Waters XBridge BEH C₁₈ ODB, 130 Å, 5 мкм, 30 мм X 100 мм, расход 40 мл мин⁻¹, элюируя градиентом 0,3% аммиака в смеси вода-MeCN в течение 12,5 мин. с использованием ультрафиолетового излучения на всех длинах волн с помощью детектора PDA, а также QDA и ELS. Насос для разбавления в колонке подает 2 мл мин⁻¹ метанола в течение всего способа, что включено в приведенные ниже процентные содержания MeCN. Информация о градиенте: 0,0-0,5 мин., 25% MeCN; 0,5-10,5 мин., увеличенный от 25% MeCN до 55% MeCN; 10,5-10,6 мин., увеличенный от 55% MeCN до 100% MeCN; 10,6-12,5 мин., выдержанный при 100% MeCN. Это давало указанное в заголовке соединение (6,35 мг, выход 3,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 492,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 102:

1-[5-[2-Гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-2-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил]этанона 2,2,2-трифторуксусная кислота



Шаг А: 6-Хлор-4-йод-2-нитропиридин-3-ол

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В трехгорлой круглодонной колбе в 6-хлор-4-йодпиридин-3-ол (CAS: 877133-58-9; 5,0 г, 19,57 ммоль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли

дымящую азотную кислоту (2,45 мл, 58,72 ммоль, 3,0 экв.) при 20°C, затем смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Ее медленно пипетировали в 100 мл насыщ. водн. раствора NaHCO₃. Наблюдали выделение газа. EtOAc (120 мл) и воду (120 мл) добавляли и слои разделяли.

5 Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл × 2). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество очищали на колонке (ПЭ:ЭА = от 4:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,7 г, выход 46%) в виде желтого

10 твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 301,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 2-Амино-6-хлор-4-йодпиридин-3-ол

В смесь 6-хлор-4-йод-2-нитропиридин-3-ола (2,8 г, 9,32 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (28 мл) добавляли хлорид олова(II) (8,84 г, 46,6 ммоль, 5,0 экв.), и смесь

15 перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т. EtOAc (80 мл) и воду (80 мл) добавляли и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл × 2). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества. Остаток

20 очищали на колонке (ПЭ:ЭА = от 5:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г, выход 67%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 270,9 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: 5-Хлор-7-йодоксазоло[4,5-b]пиридин-2-тиол

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В смесь 2-амино-6-хлор-4-йодпиридин-3-ола (2,3 г, 8,5 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (23 мл) добавляли ТКДИ (3,03 г, 17,01 ммоль, 2,0 экв.) и смесь перемешивали

25 при 50°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т. EtOAc (30 мл) и воду (40 мл) добавляли и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с

30 помощью EtOAc (40 мл × 2). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением коричневого масла. Остаток очищали на колонке (ПЭ:ЭА = от 10:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г, выход 49%) в виде коричневого масла. ЖХ-МС: м/з 313,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: 2,5-Дихлор-7-йодоксазоло[4,5-b]пиридин

В смесь 5-хлор-7-йод-7,7а-дигидрооксазоло[4,5-b]пиридин-2-тиола (900 мг, 2,86 ммоль, 1,0 экв.) в оксалилхлориде (12,1 мл, 143,07 ммоль, 50,0 экв.) добавляли ДМФ (20,9 мг, 0,29 ммоль, 0,1 экв.), затем смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до к.т. EtOAc (20 мл) и воду (20 мл) добавляли и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (ПЭ:ЭА = от 5:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (360,0 мг, 1,14 ммоль, выход 40%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 314,9 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Д: (R)-5-Хлор-7-йод-N-(1-метилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин

В смесь (3R)-1-метилпиперидин-3-амин (377,1 мг, 3,3 ммоль, 2,0 экв.) в MeCN (5 мл) добавляли 2,5-дихлор-7-йодоксазоло[4,5-b]пиридина (520,0 мг, 1,65 ммоль, 1,0 экв.) и ДИЭА (0,54 мл, 3,3 ммоль, 2,0 экв.), затем смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Реакционную смесь гасили добавлением 1 мл воды, затем разводили с помощью 3 мл MeOH с получением коричневой смеси. Смесь очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (при условии 0,1% ТФК водн./АЦН). Элюат сушили лиофилизацией с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество повторно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колодка: 3 Phenomenex Luna C18 75*30 мм*3 мкм; Условие: вода(ТФК)-АЦН; начальное значение В: 15; конечное значение В: 35; Время градиента (мин.): 9; 100%B, Время удержания (мин.): 2; Расход (мл/мин.): 25) с получением указанного в заголовке соединения (325 мг, выход 50%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 393,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Е: (R)-1-(5-Хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)этан-1-он

5-Хлор-7-йод-N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин (100,0 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) и трибутил(1-этоксивинил)станнат (0,44 г, 1,21 ммоль, 4,77 экв.) в ДМФ (3 мл) дегазировали азотом в течение 5 минут. Pd(PPh₃)₄ (58,78 мг, 0,05 ммоль, 0,2 экв.) добавляли, и смесь нагревали до 80°C в течение 6

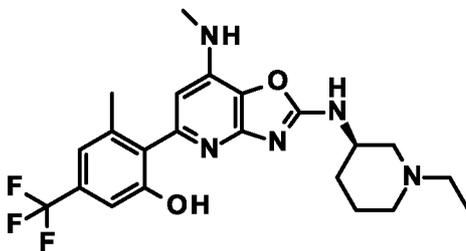
часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т. EtOAc (20 мл) и воду (20 мл) добавляли и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 2). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением белого
 5 твердого вещества. Остаток очищали на колонке (ПЭ:ЭА=от 20:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг, выход 51%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 309,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Ж: 1-[5-[2-Гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил]этанона 2,2,2-трифторуксусная кислота

В раствор 1-[5-хлор-2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил]этанона (10,0 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) и [2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (28,49 мг, 0,13 ммоль, 4,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли CsF (19,7 мг, 0,13 ммоль, 4,0 экв.) и XPhos Pd G3 (2,74 мг, 0,0 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 95°C в течение 5 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией C18 (20 г, 0,1% ТФК в воде/MeCN) с получением указанного в
 15 заголовке соединения (5,03 мг 34%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 449,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 103:

2-[2-[[3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-7-(метиламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол



Шаг А: трет-Бутил-(3R)-3-[[5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

30

2-[2-Метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (725,71 мг, 2,3 ммоль, 1,2 экв.), XPhos Pd G3 (121,59 мг, 0,14 ммоль, 0,08 экв.), насыщ. водн. NaHCO₃ (1,75 мл) и *трет*-бутил-(3*R*)-3-[(5-бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (*пример 75, шаг А*) (760 мг, 1,91 ммоль, 1,0 экв.) суспендировали в 1,4-диоксане (12 мл) и дегазировали с помощью N₂ (5 мин.). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали, загружали в сухом виде на силикагель и очищали хроматографией (силикагель, 0-10% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (824 мг, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС м/з 541,4 (³⁵Cl) [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: *трет*-Бутил-(3*R*)-3-[[5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-оксидоксазоло[4,5-*b*]пиридин-4-ия-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

Метилтриоксорений(VII) (79,7 мг, 0,32 ммоль, 0,2 экв.) добавляли в перемешанный раствор 30% водн. пероксида водорода (0,82 мл, 8,0 ммоль, 5,0 экв.) и *трет*-бутил-(3*R*)-3-[[5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (900,0 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (12 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. и затем дополнительный метилтриоксорений(VII) (83,7 мг, 0,34 ммоль, 0,2 экв.) добавляли и перемешивали при к.т. в течение 24 ч. Реакционную смесь медленно добавляли в перемешанный 10 масс. % водный раствор Na₂SO₃ (30 мл) при 0°C. Смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью фазового разделителя и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 0-10% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, выход 62%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 523,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: *трет*-Бутил-(3*R*)-3-[[7-хлор-5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

трет-Бутил-(3*R*)-3-[[5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-оксидоксазоло[4,5-*b*]пиридин-4-ия-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (*пример 103, шаг Б*) (420 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФ (12 мл) и оксалилхлорид (0,41 мл, 4,82 ммоль, 6,0 экв.) медленно добавляли с энергичным

перемешиванием при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., затем 2 н водный NaOH (2 мл) добавляли, и смесь перемешивали в течение еще 45 мин. Смесь разводили с помощью EtOAc (30 мл), промывали 10 масс. % водным LiCl (3 x 25 мл), сушили с использованием фазового сепаратора и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (колонка 12 г, 0-10% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 62%) в виде светло-коричневой смолы. ЖХ-МС м/з 541,4 (³⁵Cl) [M+H]⁺, ИЭР пол.

10 Шаг г: трет-Бутил-(3R)-3-[[7-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

трет-Бутил-*N*-метилкарбамат (270,6 мг, 2,06 ммоль, 10,0 экв.), XPhos Pd G3 (52,39 мг, 0,06 ммоль, 0,3 экв.), XPhos (29,5 мг, 0,06 ммоль, 0,3 экв.), трет-бутил-(3R)-3-[[7-хлор-5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (120,0 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) и Cs₂CO₃ (336,1 мг, 1,03 ммоль, 5,0 экв.) суспендировали в 1,4-диоксане (2 мл) и смесь дегазировали (N₂, 5 мин.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Смесь охлаждали и дополнительный XPhos (29,5 мг, 0,06 ммоль, 0,3 экв.) и XPhosPdG3 (52,39 мг, 0,06 ммоль, 0,3 экв.) добавляли. Смесь помещали в атмосферу азота и перемешивали при 80°C в течение еще 16 ч. Реакционную смесь охлаждали, разводили водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 30 мл). Объединенные органические экстракты сушили с помощью фазового разделителя и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 0-10% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (76,0 мг, выход 32%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: м/з 636,5 [M+H]⁺, ИЭР пол.

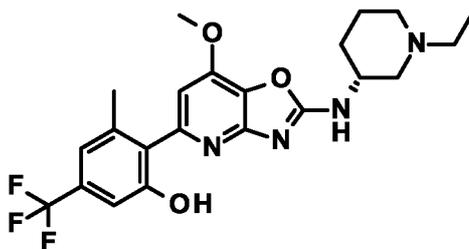
30 Шаг Д: 2-[2-[[3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-7-(метиламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

трет-Бутил-(3R)-3-[[7-[трет-бутоксикарбонил(метил)амино]-5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (76,0 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (4 мл) и трибромид бора (1 М в ДХМ) (0,33 мл, 0,33 ммоль, 5,0 экв.) добавляли. Смесь перемешивали при к.т. в течение 16 ч., затем концентрировали *под вакуумом*. Полученный остаток

растворяли в 0,7 н аммиаке в MeOH (5 мл), затем концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растворяли в EtOH (4 мл) и одну каплю AcOH добавляли, а затем ацетальдегид (0,02 мл, 0,27 ммоль, 4,0 экв.). Реакцию перемешивали в течение 1 ч., затем STAB (56,76 мг, 0,27 ммоль, 4,0 экв.) добавляли. Реакцию перемешивали в течение 1 ч., затем влажный MeOH (5 мл) добавляли, и смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь загружали в сухом виде на диоксид кремния и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (колонка 4 г, 0-20% (0,7 н аммиака в MeOH)/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (17,4 мг, выход 50%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 450,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 104:

2-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-7-метоксиоксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол



Шаг А: 6-Бром-4-метокси-2-нитропиридин-3-ол

В перемешанный магнитной мешалкой раствор 4,6-дибром-2-нитропиридин-3-ола (450 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) в ДМСО (12 мл) добавляли метоксид натрия (81,6 мг, 1,51 ммоль, 1,00 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 30 минут, затем дополнительный метоксид натрия (1,5 экв.) добавляли и перемешивание продолжали в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до 15- 20°C и гасили с помощью 1,5 н HCl. Водн. слой (pH ~ 1) дважды экстрагировали с помощью МТБЭ. Объединенные органические слои концентрировали и неочищенное вещество очищали нормально-фазовой хроматографией (DCN-MeOH 0-10%) с получением указанного в заголовке соединения (239 мг, выход 60%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 251 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 6-[2-Гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метокси-2-нитропиридин-3-ол

Смесь 6-бром-4-метокси-2-нитропиридин-3-ола (55 мг, 210 мкмоль, 1,0 экв.), 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенола (100 мг, 315 мкмоль, 1,5 экв.), карбоната цезия (136,7 мг, 420 мкмоль, 2,0 экв.) и XPhos Pd G3 (18,7 мг, 22,0 мкмоль, 0,105 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,25 мл) продували аргоном и перемешивали при 90°C в течение ночи. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, фильтровали через декалит и растворитель удаляли под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: YMC-Triart C₁₈, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм; градиент: MeCN / вода + 0,1% HCOOH) с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, выход 23%). ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ [частей на миллион]: 2,54 (с., 3 H), 4,08 (с., 3 H), 7,10 (с., 1 H), 7,16-7,19 (м., 1 H), 7,33 (с., 1 H), 10,10 (с., 1 H), 10,31-10,52 (м., 1 H). Реакцию повторяли в большем масштабе.

Шаг В: 2-Амино-6-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метоксипиридин-3-ол

6-[2-Гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метокси-2-нитропиридин-3-ол (122 мг, 354 мкмоль, 1,0 экв.) растворяли в метаноле (12,2 мл) и Pd/C (12,2 мг, 11,46 мкмоль, 0,032 экв.) добавляли при к.т. Смесь дегазировали 3 раза и затем перемешивали в атмосфере H₂ в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали через декалит, промывали с помощью MeOH и выпаривали до сухости с получением указанного в заголовке соединения (104,9 мг, 91%) в виде темно-зеленого порошка. Продукт непосредственно использовали на следующем шаге без какой-либо дополнительной очистки. ЖХ-МС м/з: 315,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Д: 2-[7-Метокси-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

В раствор 2-амино-6-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-метоксипиридин-3-ола (104 мг, 331 мкмоль, 1,0 экв.) в ДМФ (1,1 мл) в атмосфере аргона добавляли 1,1'-тиокарбонилдиимидазол (59 мг, 331 мкмоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. Затем K₂CO₃ (91,5 мг, 662 мкмоль, 2,0 экв.) добавляли, а затем метилйодид (54,5 мг, 24 мкл, 384 мкмоль, 1,16 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Затем охлаждение до к.т., смесь затем экстрагировали хлоридом аммония, водой и этилацетатом. Водные слои экстрагировали из экстракта этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над

безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (градиент 0-20% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (98,5 мг, выход 79%) в виде белой пены. ЖХ-МС м/з: 371,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

5

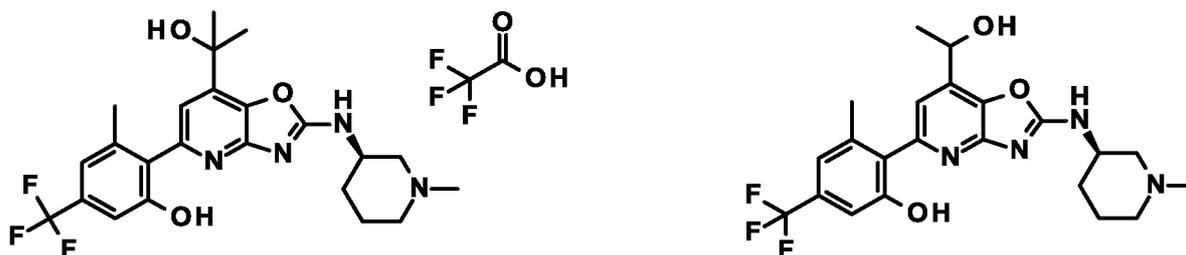
Шаг E: 2-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-7-метоксиоксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

В бесцветную смесь 2-[7-метокси-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола (32,6 мг, 86 мкмоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (400 мкл) добавляли при перемешивании [(*3R*)-1-этил-3-пиперидил]амин (13,0 мг, 102 мкмоль, 1,18 экв.), а затем триэтиламин (10,1 мг, 13,9 мкл, 100 мкмоль, 1,16 экв.) при к.т. Раствор перемешивали при 90°C в течение 3 дней. Затем NEt₃ (10,1 мг, 13,9 мкл, 100 мкмоль, 1,16 экв.) и [(*3R*)-онэтил-3-пиперидил]амин (13 мг, 102 мкмоль, 1,18 экв.) добавляли и перемешивание продолжали при 90°C в течение 15 ночи. После охлаждения до к.т. смесь экстрагировали с помощью EtOAc, воды и хлорида аммония. Водные слои дважды экстрагировали из экстракта этилацетатом. Объединенные органические слои промыли водой и солевым раствором, затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: 20 Gemini NX, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм, градиент: MeCN /вода+ 0,1% ТЭА) с получением указанного в заголовке соединения (13,1 мг, выход 30%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 451,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 105 и 106:

25 2-[7-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-2-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусная кислота и 2-[7-(1-гидроксиэтил)-2-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

30



Шаг А: Метил-(R)-5-хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-b]пиридин-7-карбоксилат

В раствор (R)-5-хлор-7-йод-N-(1-метилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амина (*пример 60, шаг Д*) (90,0 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) и метанола (172,1 мг, 3,44 ммоль, 15,0 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляли ТЭА (116 мг, 1,15 ммоль, 5,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (16,8 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.). Смесь дегазировали трижды азотом и перемешивали при 80°C в атмосфере СО при 2280 мм рт.ст. в течение 3 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией (С₁₈, 0,1% ТФК в воде-МеСN) с получением указанного в заголовке соединения (60,0 мг, выход 81%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 325,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: (R)-2-(5-Хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропан-2-ол и (R)-1-(5-хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)этан-1-он

В раствор метил-(R)-5-хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-b]пиридин-7-карбоксилата (40,0 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (5 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли метиллитий (0,88 мл, 1,23 ммоль, 10,0 экв.) при -65°C и перемешивание продолжали в течение 2 часов. Смесь гасили водой (1 мл) при -50°C и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией (С₁₈, 0,1% ТФК в воде/МеСN) с получением (R)-2-(5-хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропан-2-ола (20,0 мг, выход 50%) в виде желтого масла и 1-(R)-1-(5-хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)этан-1-она (10,0 мг, выход 26%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (R)-2-(5-хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)пропан-2-ола: м/з 325,4, [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: 2-[7-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-2-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусная кислота и (R)-1-(5-(2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)-2-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил)этан-1-он

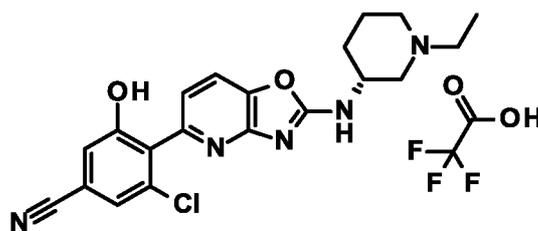
Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В смесь (*R*)-2-(5-хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)пропан-2-ола (20,0 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.), 1-(*R*)-1-(5-хлор-2-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)этан-1-она (9,5 мг, 0,03 ммоль, 0,5 экв.), CsF (46,77 мг, 0,31 ммоль, 5,0 экв.) и [2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (40,63 мг, 0,18 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл)/воде (0,2 мл) добавляли XPhos Pd G3 (5,22 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) при 25°C. Смесь перемешивали при 125°C в течение 2 часов в устройстве для микроволновой обработки. После охлаждения до температуры окружающей среды смесь гасили добавлением воды (10 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией C₁₈ (20 г, 0,1% ТФК в воде/MeCN) с получением (*R*)-2-(7-(2-гидроксипропан-2-ил)-2-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метил-5-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты (16,4 мг, 0,03 ммоль, выход 44%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 465,2, (M+H)⁺(ИЭР⁺); и (*R*)-1-(5-(2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)-2-((1-метилпиперидин-3-ил)-амино)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)этан-1-он (5,0 мг, выход 18%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 449,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: 2-[7-(1-Гидроксиэтил)-2-[[3*R*]-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол

В раствор (*R*)-1-(5-(2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)-2-((1-метилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-7-ил)этан-1-она (5,0 мг, 0,01 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (1 мл) добавляли NaBH₄ (0,84 мг, 0,02 ммоль, 2,0 экв.), и смесь перемешивали в течение 0,5 часа при 25°C. После фильтрации растворители удаляли под пониженным давлением и неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией C₁₈ (20 г, 0,1% NH₃·H₂O в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (2,31 мг, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 451,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 107:

3-хлор-4-[2-[[3*R*]-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-гидрокси-бензонитрила 2,2,2-трифторуксусная кислота



Шаг А: 3-Хлор-5-гидрокси-4-йодбензойная кислота

В смесь 3-хлор-5-гидроксибензойной кислоты (CAS: 53984-36-4; 0,205 г, 1,19 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли NaN (172,0 мг, 4,3 ммоль, 3,62 экв.) при 0°C в атмосфере N₂, перемешивали в течение 30 минут, затем добавляли раствор I₂ (238,0 мг, 0,94 ммоль, 0,79 экв.) в ДМФ (2 мл) при 20°C и перемешивали в течение 15,5 ч. при 25°C. Реакционную смесь охлаждали до к.т., EtOAc (30 мл) и воду (30 мл) добавляли и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 2). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением с получением остатка. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/EtOAc = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, выход 20%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: м/з 296,8 [М-Н]⁻, ИЭР отр.

Шаг Б: Метил-3-хлор-5-гидрокси-4-йодбензоат

В раствор 3-хлор-5-гидрокси-4-йодбензойной кислоты (3,5 г, 11,73 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (35 мл) добавляли серную кислоту (664,99 мг, 6,64 ммоль, 0,57 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т., EtOAc (60 мл) и воду (60 мл) добавляли и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (70 мл × 2). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали на колонке (ПЭ:ЭА = от 5:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,30 г, выход 90%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 310,9 [М-Н]⁻, ИЭР отр.

Шаг В: 3-Хлор-5-гидрокси-4-йодбензамид

В раствор метил-3-хлор-5-гидрокси-4-йодбензоата (3,3 г, 10,6 ммоль, 1,0 экв.) в NH₃/MeOH (40,0 мл, 280 ммоль, 26,5 экв.) добавляли ТБД (444 мг, 3,19 ммоль, 0,3 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов в запаянной пробирке. Реакционную смесь охлаждали до к.т., EtOAc (60 мл) и воду (60 мл)

добавляли и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (60 мл × 2). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество очищали на колонке (ПЭ:ЭА = от 5:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (820,0 мг, 2,76 ммоль, выход 26%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 297,9 [М-Н]⁺, ИЭР отр.

Шаг Г: 3-Хлор-5-гидрокси-4-йодбензонитрил

В раствор 3-хлор-5-гидрокси-4-йодбензамида (100,0 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли SOCl₂ (0,12 мл, 1,68 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т., EtOAc (20 мл) и воду (20 мл) добавляли и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (ПЭ:ЭА = от 10:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, выход 75%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 277,9 [М-Н]⁻, ИЭР отр.

Шаг Д: (2-Хлор-4-циано-6-гидроксифенил)бороновая кислота

В смесь 3-хлор-5-гидрокси-4-йодбензонитрила (70,0 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (253,5 мг, 1,0 ммоль, 4,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли KOAc (73,8 мг, 0,75 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (18,31 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.), затем смесь перемешивали при 95°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т., EtOAc (20 мл) и воду (20 мл) добавляли, и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 2). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали на колонке (ПЭ:ЭА = от 10:1 до 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (40,0 мг, выход 57%) в виде белого твердого вещества.

Шаг Е: 3-Хлор-4-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-гидроксибензонитрила 2,2,2-трифторуксусная кислота

В раствор (2-хлор-4-циано-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (40,0 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) и 5-бром-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-

амин 2,2,2-трифторуксусной кислоты (*пример 21, шаг II*) (106,8 мг, 0,24 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли CsF (123,1 мг, 0,81 ммоль, 4,0 экв.) и XPhos Pd G3 (17,17 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т.

5 Смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (2,91 мг, выход 3%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 398,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

10 **Пример 108:**

4-[2-[[*(1R,2R)*-2-(Диметиламино)циклопентил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил



15 Шаг А: N-[(1R,2R)-2-[(5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]циклопентил]карбаминовой кислоты *трет*-бутиловый сложный эфир

В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (120 мг, 599 мкмоль, 1,0 экв.) и N-[(1R,2R)-2-аминоциклопентил]карбаминовой кислоты *трет*-бутилового сложного эфира (155,7 мг, 777 мкмоль, 1,3 экв.) в 1,4-диоксане (1,67 мл) добавляли триэтиламин (108 мкл, 777 мкмоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 120°C. После охлаждения до к.т., ее экстрагировали с помощью EtOAc и воды. Водные слои экстрагировали из экстракта с помощью EtOAc. Объединенные органические слои промыли водой и солевым раствором, затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали
25 и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество (280 мг) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС м/з: 353,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

30 Шаг Б: N-[(1R,2R)-2-[[5-(4-Циано-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]циклопентил]карбаминовой кислоты *трет*-бутиловый сложный эфир

В смесь N -[(1*R*,2*R*)-2-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]циклопентил]-карбаминовой кислоты *трет*-бутиловый сложный эфир (280 мг, 0,778 ммоль, 1,0 экв.) и (4-циано-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислота (пример 25, шаг Г) (234 мг, 1,32 ммоль, 1,7 экв.) в 1,4-диоксане (4,8 мл) и воде (1,2 мл) добавляли карбонат цезия (760 мг, 2,33 ммоль, 3,0 экв.), с последующим добавлением XPhos Pd G3 (98,75 мг, 116,66 мкмоль, 0,15 экв.) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 часов. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, хлоридом аммония и водой. Водные слои дважды экстрагировали из экстракта этилацетатом. Объединенные органические слои промыли водой и соевым раствором, затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (градиент 0-50% этилацетата в гептане) с получением указанного в заголовке соединения (273,1 мг, выход 77%) в виде светло-коричневого вязкого масла. ЖХ-МС м/з: 450,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: 4-[2-[[[(1*R*,2*R*)-2-Аминоциклопентил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила гидрохлорид 1:1

В раствор N -[(1*R*,2*R*)-2-[[5-(4-циано-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]циклопентил]карбаминовой кислоты *трет*-бутилового сложного эфира (273,1 мг, 607,6 мкмоль, 1,0 экв.) в метаноле (2,5 мл) и ДХМ (5 мл) добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане (1,52 мл, 6,08 ммоль, 10 экв.). Реакцию перемешивали при к.т. в течение ночи в атмосфере аргона. Растворители выпаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (233,9 мг, 96%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 350,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: 4-[2-[[[(1*R*,2*R*)-2-(Диметиламино)циклопентил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил

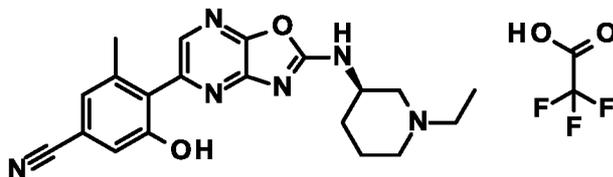
В суспензию N -[(1*R*,2*R*)-2-[[5-(4-циано-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]циклопентил]карбаминовой кислоты *трет*-бутилового сложного эфира (90 мг, 224 мкмоль, 1,0 экв.) в 1,2-дихлорэтаноле (2,4 мл) добавляли формальдегид (408 мг, 36,7 мкл, 492,6 мкмоль, 2,2 экв.) и ацетат натрия (45,9 мг, 559,8 мкмоль, 2,5 экв.). Смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли триацетоксиборгидрид натрия (189,8 мг, 895,7 мкмоль, 4,0 экв.).

Через 5 мин. реакционной смеси (все еще суспензию) позволяли дойти до к.т., перемешивание продолжали в течение 2 ч. Затем реакционную смесь экстрагировали бикарбонатом натрия, водой и ДХМ. Водные слои дважды экстрагировали из экстракта с помощью ДХМ. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество (77 мг, светло-желтый порошок) очищали с помощью СФХ (колонка хиральная AD-H, 5 мкм, 250 x 20 мм, 25% MeOH + 0,2% ДЭА) с получением указанного в заголовке соединения (51 мг, выход 60%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 378,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

10

Пример 109:

4-[2-[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиазин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила 2,2,2-трифторуксусная кислота



15

Шаг А: 3-(Бензилокси)-6-хлорпиазин-2-амин

В перемешанный раствор бензилового спирта (4,49 мл, 43,18 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (90 мл) при к.т. добавляли NaH (1,73 г, 43,18 ммоль, 1,0 экв., 60%). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин. 3-Бром-6-хлорпиазин-2-амин (9,0 г, 43,18 ммоль, 1,0 экв.; CAS: 212779-21-0) затем добавляли и реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до к.т. Этилацетат (60 мл) и воду (80 мл) добавляли и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (80 мл × 2). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = от 5:1 до 1:1), затем очищали нормально-фазовой флэш-хроматографией (колонка Welch Ultimate XB-CN 250*70*10 мкм, условие: гексан-ЭтОН, начальное значение В: 12, конечное значение В: 12; Время градиента (мин.): 15, 100%B, Время удержания (мин.): 5, Расход (мл/мин.): 140) с получением указанного в заголовке соединения (2,3 г, выход 23%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 236,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

30

Шаг Б: Бензил-(R)-3-изотиоцианатопиперидин-1-карбоксилат

В раствор бензил-(R)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (1,0 г, 4,27 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) добавляли раствор тиофосгена (0,490 г, 4,27 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (5 мл) по каплям при 0°C, затем перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Вышеуказанную реакционную смесь очищали колонкой с силикагелем непосредственно (петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,85 г, 3,08 ммоль, выход 72%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 7,45-7,27 (м., 5H), 5,12 (с., 2H), 4,06-3,98 (м., 1H), 3,96-3,62 (м., 2H), 3,44-3,36 (м., 1H), 3,28-2,95 (м., 1H), 1,95-1,82 (м., 2H), 1,69-1,45 (м., 2H).

Шаг В: Бензил-(R)-3-(3-(3-(бензилокси)-6-хлорпипразин-2-ил)тиоуреидо)пиперидин-1-карбоксилат

В раствор 3-(бензилокси)-6-хлорпипразин-2-амин (0,600 г, 2,55 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (6 мл) добавляли NaN (203,67 мг, 5,09 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C, перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа, затем раствор бензил-(R)-3-изотиоцианатопиперидин-1-карбоксилата (0,703 г, 2,55 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли по каплям при 0°C и перемешивание продолжали при 20°C в течение 1 часа. Вышеуказанный реакционный раствор гасили насыщенным хлоридом аммония (100 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл × 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (0,500 г, выход 36%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС: м/з 512,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: (R)-1-(6-Хлор-3-гидроксипипразин-2-ил)-3-(пиперидин-3-ил)тиомочевина

В раствор бензил-(R)-3-(3-(3-(бензилокси)-6-хлорпипразин-2-ил)тиоуреидо)пиперидин-1-карбоксилата (0,50 г, 0,98 ммоль, 1,0 экв.) в ТФК (1,0 мл, 13,2 ммоль, 13,47 экв.) добавляли анизол (0,21 мл, 1,95 ммоль, 2,0 экв.), затем перемешивали при 75°C в течение 12 ч. Вышеуказанный реакционный раствор концентрировали под пониженным давлением и очищали обращенно-фазовой

флэш-хроматографией (0,1% ТФК, вода-АЦН) с получением указанного в заголовке соединения (0,060 мг, выход 12%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 288,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

5 Шаг Д: (R)-1-(6-Хлор-3-гидроксипиразин-2-ил)-3-(1-этилпиперидин-3-ил)тиомочевина

В раствор (R)-1-(6-хлор-3-гидроксипиразин-2-ил)-3-(пиперидин-3-ил)тиомочевины (0,040 г, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (1 мл) добавляли ТЭА (0,020 г, 0,2 ммоль, 2,0 экв.), перемешивали в течение 30 мин., затем уксусную
10 кислоту (0,030 г, 0,5 ммоль, 5,0 экв.), 4А MS (0,050 г) и ацетальдегид (0,07 мл, 0,5 ммоль, 5,0 экв.) добавляли, перемешивали при 20°C в течение 20 мин. Затем NaBH₃CN (0,032 г, 0,5 ммоль, 5,0 экв.) добавляли и перемешивание продолжали при 20°C в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой
15 флэш-хроматографии (0,1% ТФК, вода-АЦН) с получением указанного в заголовке соединения (0,040 г, выход 92%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 315,9 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Е: (R)-5-Хлор-N-(1-этилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-b]пиразин-2-амин

20 В смесь (R)-1-(6-хлор-3-гидроксипиразин-2-ил)-3-(1-этилпиперидин-3-ил)тиомочевины (0,030 г, 0,02 ммоль, 1,0 экв.) и тетрабутилазания йодида (0,008 г, 0,02 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (0,5 мл) добавляли H₂O₂ (0,005 г, 0,05 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Затем вышеуказанный реакционный раствор очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (0,1% ТФК, вода-
25 АЦН) с получением указанного в заголовке соединения (0,020 г, выход 71%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: м/з 282,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Ж: 4-[2-[[3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила 2,2,2-трифторуксусная кислота

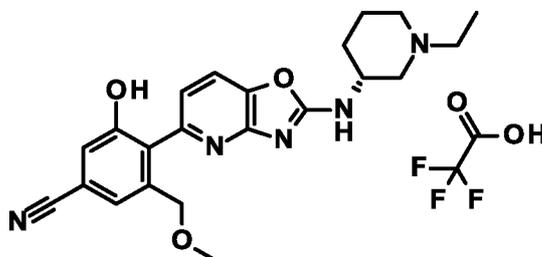
30 В раствор (R)-5-хлор-N-(1-этилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-b]пиразин-2-амина (пример 109, шаг Е) (0,010 г, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли (4-циано-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (0,004 г, 0,03 ммоль, 1,0 экв.), CsF (0,009 г, 0,06 ммоль, 2,5 экв.) и Xphos Pd G3 (0,004 г, 0,01 ммоль, 0,2 экв.) и вышеуказанную реакционную смесь перемешивали
35 при 95°C в течение 2 часов в атмосфере N₂. После охлаждения до к.т.,

реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (0,1% ТФК, вода-МеСN) и повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Waters Xbridge C₁₈ 150*50 мм* 10 мкм, Условие вода (NH₄HCO₃)-АЦН, Начальное значение В: 26, Конечное значение В: 56, Время градиента (мин.): 10, 100%В, Время удержания (мин.): 2, Расход (мл/мин.): 30) с получением указанного в заголовке соединения (0,001 г, выход 7,4%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 379,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

10

Пример 110:

4-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-(метоксиметил)бензонитрила 2,2,2-трифторуксусная кислота

**Шаг А: Метил-2-амино-5-бром-3-метоксибензоат**

15 В раствор метил-2-амино-3-метоксибензоата (10,0 г, 55,2 ммоль, 1,0 экв., CAS: 5121-34-6) в метаноле (40 мл) добавляли раствор Br₂ (3,4 мл, 66,2 ммоль, 1,2 экв.) в уксусной кислоте (20 мл) по каплям при 0-10°C. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в водн. NaHSO₃ (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (150 мл x 3). Органическую
20 фазу промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат = от 100/1 до 5/1) с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г, выход 70%) в виде желтого
25 твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [частей на миллион]: 7,43 (д., 1H), 7,10 (д., 1H), 6,46 (ш. с., 1H), 3,85 (с., 3H), 3,80 (с., 3H).

Шаг Б: Метил-2-амино-5-циано-3-метоксибензоат

30 В раствор метил-2-амино-5-бром-3-метоксибензоата (10,0 г, 38,45 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (50 мл) добавляли CuCN (4,13 г, 46,14 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 180°C в течение 2 часов при микроволновом облучении. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (100

мл х 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл × 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали на колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 207,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: Метил-2-бром-5-циано-3-метоксибензоат

В раствор метил-2-амино-5-циано-3-метоксибензоата (5,7 г, 27,64 ммоль, 1,0 экв.), CuBr (5,95 г, 41,5 ммоль, 1,5 экв.) в MeCN (80 мл) добавляли бутилнитрит (4,28 г, 41,5 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при 65°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл х 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл × 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали на колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г, выход 54%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [частей на миллион]: 7,78 (д., 1H), 7,74 (д., 1H), 3,96 (с., 3H), 3,88 (с., 3H).

Шаг Г: 2-Бром-5-циано-3-гидроксибензойная кислота

В раствор метил-2-бром-5-циано-3-метоксибензоата (3,8 г, 14,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли BBr₃ (13,6 мл, 140,7 ммоль, 10,0 экв.) при -65°C, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл х 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл × 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали на колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г, выход 85%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [частей на миллион]: 13,76 (ш. с., 1H), 11,41 (с., 1H), 7,52 (д., 1H), 7,33 (д., 1H).

Шаг Д: 2-Триметилсилилэтоксиметил-2-бром-5-циано-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)-бензоат

Раствор 2-бром-5-циано-3-гидроксибензойной кислоты (2,9 г, 11,9 ммоль, 1,0 экв.), Cs₂CO₃ (7,81 г, 23,96 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФ (50 мл) перемешивали в течение

10 мин. при 25°C, затем SEM-Cl (4,0 г, 23,96 ммоль, 2,0 экв.) добавляли и перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл x 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали на колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,60 г, выход 60%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [частей на миллион]: 7,83 (д., 1H), 7,78 (д., 1H), 5,49 (д., 4H), 3,82-3,73 (м., 4H), 0,96-0,87 (м., 4H), -0,01 (с., 9H), -0,07 (с., 9H).

Шаг Е: 4-Бром-3-(гидроксиметил)-5-((2-триметилсилил)этокси)метокси)бензонитрил

В раствор 2-триметилсилилэтоксиметил-2-бром-5-циано-3-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензоата (3,0 г, 5,97 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли NaBH₄ (903,31 мг, 23,9 ммоль, 4,0 экв.) и перемешивали в течение 16 часов при 25°C. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Органическую фазу промывали соевым раствором (100 мл x 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали на колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,6 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 7,55 (д., 1H), 7,48 (д., 1H), 5,65 (т., 1H), 5,43 (с., 2H), 4,52 (д., 2H), 3,73 (т., 2H), 0,88 (т., 2H), -0,05 (с., 9H).

Шаг Ж: 4-Бром-3-(метоксиметил)-5-((2-триметилсилил)этокси)метокси)бензонитрил

В раствор 4-бром-3-(гидроксиметил)-5-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензонитрила (200 мг, 0,56 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли NaN (44,7 мг, 1,12 ммоль, 2,0 экв., 60%) и перемешивали в течение 10 мин. при 25°C, затем MeI (0,1 мл, 1,61 ммоль, 2,88 экв.) добавляли и перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3). Органическую фазу промывали соевым раствором (30 мл x 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией на

силикагеле (ПЭ/EtOAc, от 50:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, выход 63%) в виде бесцветного масла. ¹H-ЯМР (DMCO-d₆, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 7,60 (с., 1H), 7,46 (с., 1H), 5,44 (с., 2H), 4,48 (с., 2H), 3,74 (т., 2H), 3,39 (с., 1H), 0,88 (т., 2H), -0,04 (с., 9H).

5

Шаг И: 3-(Метоксиметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)бензонитрил

В смесь 4-бром-3-(метоксиметил)-5-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензонитрила (130,0 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (441,68 мг, 1,75 ммоль, 5,0 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли KOAc (102,8 мг, 1,05 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (25,5 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.), затем смесь перемешивали при 95°C в течение 4 часов. Реакционную смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Органическую фазу промывали солевым раствором (100 мл x 3), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали на колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг, выход 14%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 7,31 (с., 1H), 7,26 (с., 1H), 5,30 (с., 2H), 4,49 (с., 2H), 3,84-3,76 (м., 2H), 3,32 (с., 3H), 1,40 (с., 12H), 0,99-0,92 (м., 2H), 0,01 (с., 9H).

15

20

Шаг К: (R)-4-(2-((1-Этилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3 (метоксиметил)-5-((2-(триметилсилил)этокси)метокси)бензонитрил

В смесь (3*S*,5*R*)-5-[(5-бромоксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]-1-этилпиперидин-3-ола 2,2,2-трифторуксусной кислоты (28,22 мг, 0,06 ммоль, 1,3 экв.), 3-(метоксиметил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензонитрила (20,0 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.), K₂CO₃ (16,5 мг, 0,12 ммоль, 2,5 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли XPhos Pd G₃ (4,01 мг, 0,1 экв.) и трижды продували с помощью N₂. Смесь нагревали при 95°C в течение 2 ч. Смесь затем охлаждали до 25°C, концентрировали под пониженным давлением и неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (15,0 мг, выход 85%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 538,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.

30

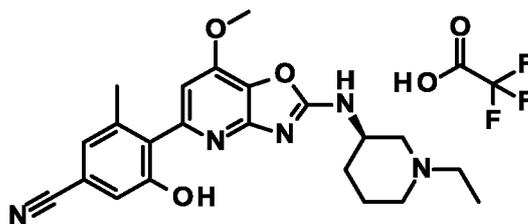
35

Шаг К: 4-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-(метоксиметил)бензонитрила 2,2,2-трифторуксусная кислота

В смесь 4-[2-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-(метоксиметил)-5-(2-триметилсилилэтоксиметокси)бензонитрила (15,0 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (27,06 мг, 0,28 ммоль, 10,0 экв.) и перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Смесь концентрировали под пониженным давлением и очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (7,7 мг, выход 52%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 408,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 111:

4-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-7-метоксиоксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила 2,2,2-трифторуксусная кислота



Шаг А: *R*-5-Хлор-*N*-(1-этилпиперидин-3-ил)-7-йодоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин трифторуксусная кислота

В смесь *R*-1-метилпиперидин-3-амин (81,4 мг, 0,64 ммоль, 2,5 экв.) в MeCN (3 мл) добавляли 2,5-дихлор-7-йодоксазоло[4,5-*b*]пиридина (80,0 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.) и ДИЭА (0,08 мл, 0,51 ммоль, 2,0 экв.) и смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили с помощью 2 мл MeOH. Затем остаток очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в воде/MeCN) и повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонокка: 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30 мм*3 мкм; Условие: вода(ТФК)-CAN; Начальное значение В: 15; конечное значение В: 35; Время градиента (мин.): 9; 100%B, Время удержания (мин.): 2; Расход (мл/мин.): 25) с получением указанного в заголовке соединения (70,0 мг, выход 68%, соль ТФК) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 407,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: *R*-5-Хлор-*N*-(1-этилпиперидин-3-ил)-7-метоксиоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин

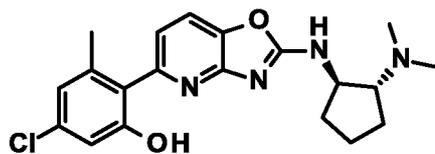
Смесь 1,10-фенантролина (3,46 мг, 0,02 ммоль, 0,2 экв.), *R*-5-хлор-*N*-(1-этилпиперидин-3-ил)-7-йодоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амина трифторуксусной кислоты (50,0 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.), Cs₂CO₃ (62,42 мг, 0,19 ммоль, 2,0 экв.) и CuI (1,82 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) в метаноле (0,5 мл). N₂ барботировали в реакционной смеси в течение 3 минут. Затем реакционную емкость герметизировали и нагревали в микроволновом облучении при 110°C в течение 60 мин. Реакционную смесь охлаждали до к.т. и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в воде/MeCN) и повторно очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% NH₃.H₂O в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (10,0 мг, выход 26%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: *m/z* 311,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: 4-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-7-метоксиоксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила 2,2,2-трифторуксусная кислота

В раствор (4-циано-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (13,67 мг, 0,08 ммоль, 3,0 экв.) и *R*-5-хлор-*N*-(1-этилпиперидин-3-ил)-7-метоксиоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амина (8,0 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли CsF (20,0 мг, 0,13 ммоль, 5,11 экв.) и XPhos Pd G3 (2,18 мг, 0,0 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждали до к.т. EtOAc (10 мл) и воду (10 мл) добавляли и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл × 2). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (метод: колонка: Waters Xbridge 150*25 мм* 5 мкм; Условие: вода (NH₄HCO₃)-АЦН, Начальное значение В: 36; конечное значение В: 66; Время градиента (мин.): 9; 100% В, Время удержания (мин.): 2; Расход (мл/мин.): 25.). После лиофилизации соединение повторно очищали препаративной ВЭЖХ (Метод: Колонка: YMC Triart C₁₈ 150*25 мм*5 мкм; Условие: вода(ТФК)-АЦН, Начальное значение В: 19; конечное значение В: 39; Время градиента (мин.): 10; 100%В, Время удержания (мин.): 2; Расход (мл/мин.): 25) с получением указанного в заголовке соединения (1,06, выход 10%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 408,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 112:

5-Хлор-2-[2-[[*(1R,2R)*-2-(диметиламино)циклопентил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол



5 Шаг А: *N*-[(1*R*,2*R*)-2-[(5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]циклопентил]карбаминовой кислоты трет-бутиловый сложный эфир

Следуя **GP1**, 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридин (115 мг, 573,1 мкмоль, 1,0 экв.) и *N*-[(1*R*,2*R*)-2-аминоциклопентил]карбаминовой кислоты трет-бутиловый сложный эфир (126,27 мг, 630,45 мкмоль, 1,1 экв.) приводили в реакцию с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 107%) в виде светло-коричневого кристаллического вещества, которое использовали на следующем шаге без дополнительной очистки.

15 Шаг Б: *N*-[(1*R*,2*R*)-2-[[5-(4-Хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]циклопентил]карбаминовой кислоты трет-бутиловый сложный эфир

Следуя **GP2a**, *N*-[(1*R*,2*R*)-2-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]циклопентил]-карбаминовой кислоты трет-бутиловый сложный эфир (240 мг, 612,2 мкмоль, 1,0 экв.) и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (*CAS* №1207961-50-9) приводили в реакцию с получением указанного в заголовке соединения (195,1 мг, 62%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: 459,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

25 Шаг В: 2-[2-[[*(1R,2R)*-2-Аминоциклопентил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенол

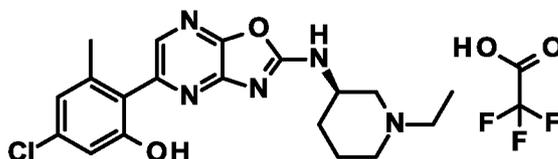
В раствор *N*-[(1*R*,2*R*)-2-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]циклопентил]карбаминовой кислоты трет-бутилового сложного эфира (190,5 мг, 373,58 мкмоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3,2 мл) и метаноле (1,6 мл) добавляли по каплям 4 М HCl в диоксане (1,11 г, 0,9 мл, 3,74 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в атмосфере аргона в течение 4,5 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Затем остаток растворяли в воде и экстрагировали с помощью ДХМ. Органическую фазу затем промывали бикарбонатом натрия и водой. Водные слои повторно экстрагировали с помощью

ДХМ. Объединенные органические слои промыли водой и соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (градиент 0-80% ДХМ:MeOH:NH₄OH (110:10:1) в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (93,7 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: 359,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг	Г:	5-Хлор-2-[2-[[[(1R,2R)-2-(диметиламино)циклопентил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенол
10	Согласно GP4	вышеуказанный
15		2-[2-[[[(1R,2R)-2-аминоциклопентил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенол
		приводили в реакцию с получением указанного в заголовке соединения после хроматографии ВЭЖХ (колонка: Gemini NX, 12 нм, 5 мкм, 100 x 30 мм; MeCN/(вода+0,1% ТЭА)) с получением указанного в заголовке соединения в виде
		белого порошка (34,3 мг, 40%). ЖХ-МС: 385,3 [M-H] ⁻ , ИЭР отр.

Пример 113:

5-Хлор-2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-метилфенола 2,2,2-трифторуксусная кислота



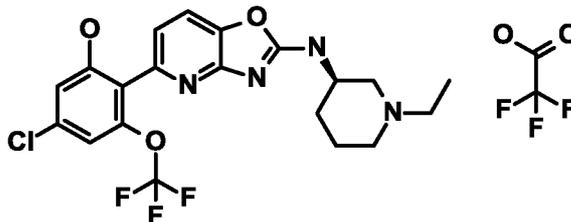
20 В раствор вышеуказанного (R)-5-хлор-N-(1-этилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-b]пиразин-2-амин (пример 109, шаг E) (0,010 г, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (0,005 г, 0,03 ммоль, 1,0 экв.), CsF (0,009 г, 0,06

25 ммоль, 2,5 экв.) и XPhos Pd G3 (0,004 г, 0,01 ммоль, 0,2 экв.). Затем вышеуказанную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Вышеуказанную реакционную смесь охлаждали до к.т., фильтровали и фильтрат концентрировали. Неочищенное вещество затем очищали

30 с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (0,1% ТФК, вода-MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (0,002 г, выход 19%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 388,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 114:

5-Хлор-2-[2-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-(трифторметокси)фенола 2,2,2-трифторуксусная кислота



5 Шаг А: 4-Хлор-2-йод-6-(трифторметокси)анилин

В раствор 4-хлор-2-(трифторметокси)анилина (CAS №175205-77-3, 9,10 г, 43,0 ммоль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (50 мл) добавляли *N*-йодсукцинимид (9,6 г, 42,7 ммоль, 0,99 экв.) при 0°C, затем перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Вышеуказанный реакционный раствор разводили водой (200 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 100:1) с получением указанного в заголовке соединения (10,0 г, выход 69%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 7,59 (д., 1H), 7,16 (д., 1H), 4,36 (ш.с., 2H).

10

15

Шаг Б: 2-(Бензилокси)-4-хлор-6-(трифторметокси)анилин

В раствор бензилового спирта (5,77 г, 53,3 ммоль, 3,0 экв.) в толуоле (120 мл) добавляли Cs₂CO₃ (17,4 г, 53,3 ммоль, 3,0 экв.), затем перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Затем 4-хлор-2-йод-6-(трифторметокси)анилин (6,0 г, 17,8 ммоль, 1,0 экв.), 1,10-фенантролин (0,64 г, 3,56 ммоль, 0,2 экв.), CuI (0,34 г, 1,78 ммоль, 0,1 экв.) добавляли и перемешивали при 110°C в течение 12 часов. Вышеуказанный реакционный раствор разводили водой (200 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = от 1:0 до 50:1) с получением черного масла, которое затем очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (0,1% ТФК, вода-MeCN) с получением указанного в

20

25

30

заголовке соединения (2,2 г, выход 39%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 318,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: 1-(Бензилокси)-5-хлор-2-йод-3-(трифторметокси)бензол

5 В смесь 2-(бензилокси)-4-хлор-6-(трифторметокси)анилина (0,70 г, 2,2 ммоль, 1,0 экв.) в HCl (7,0 мл, чистота 37%) добавляли раствор NaNO₂ (0,30 г, 4,41 ммоль, 2,0 экв.) в воде (3 мл) при 0°C, перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч., затем раствор KI (1,46 г, 8,81 ммоль, 4,0 экв.) в воде (4 мл) добавляли по каплям при 0°C и перемешивание продолжали при 20°C в течение 12 часов. Смесь гасили
10 насыщенным сульфитом натрия (50 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали на колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 20:1) с получением
15 указанного в заголовке соединения (0,30 г, выход 32%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 7,53-7,48 (м., 2H), 7,47-7,40 (м., 2H), 7,39-7,33 (м., 1H), 7,00-6,95 (м., 1H), 6,82 (д., 1H), 5,18 (с., 2H).

Шаг Г: 2-(2-(Бензилокси)-4-хлор-6-(трифторметокси)фенил)-4,4,5,5-

20 тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

В раствор 1-(бензилокси)-5-хлор-2-йод-3-(трифторметокси)бензола (0,20 г, 0,47 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,22 мг, 1,18 ммоль, 2,53 экв.), затем iprMgCl-LiCl (0,54 мл, 0,7 ммоль, 1,5 экв.) по каплям добавляли при -5°C, затем перемешивали при 20°C в
25 течение 1 часа. Вышеуказанный реакционный раствор гасили насыщенным раствором NH₄Cl (50 мл) при 0°C, экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией на
30 силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 50:1) с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, выход 15%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 7,47-7,43 (м., 2H), 7,41-7,30 (м., 3H), 6,89 (с., 1H), 6,85 (с., 1H), 5,05 (с., 2H), 1,30 (с., 12H).

Шаг Д: (R)-5-(2-(Бензилокси)-4-хлор-6-(трифторметокси)фенил)-N-(1-этилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин

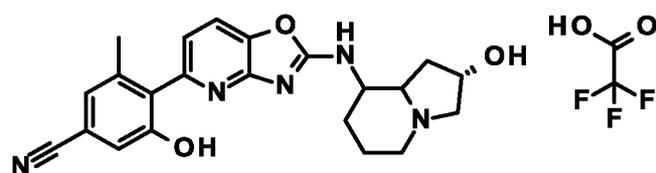
В раствор 2-(2-(бензилокси)-4-хлор-6-(трифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,030 г, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли (R)-5-бром-N-(1-этилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин (0,031 г, 0,07 ммоль, 1,0 экв.), CsF (0,026 г, 0,17 ммоль, 2,5 экв.) и XPhos Pd G3 (0,012 г, 0,01 ммоль, 0,2 экв.), затем вышеуказанную реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. в атмосфере N₂. После охлаждения до температуры окружающей среды, ее фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ (ДХМ: MeOH = 10:1, R_f = 0,1) с получением указанного в заголовке соединения (0,020 мг, выход 29%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС: м/з 547,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Е: 5-Хлор-2-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-(трифторметокси)фенола 2,2,2-трифторуксусная кислота

Раствор (R)-5-(2-(бензилокси)-4-хлор-6-(трифторметокси)фенил)-N-(1-этилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амина (0,010 мг, 0,02 ммоль, 1,0 экв.) в ТФК (0,5 мл, 6,73 ммоль, 368 экв.) перемешивали при 75°C в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка 3_Phenomenex Luna C₁₈ 75*30 мм*3 мкм, Условие: вода(ТФК)-MeCN, Начальное значение В: 29, Конечное значение В: 49, Время градиента (мин.): 10, 100%B, Время удержания (мин.): 2, Расход (мл/мин.): 25) с получением желтого твердого вещества. Затем вышеуказанное желтое твердое вещество повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка Waters Xbridge C₁₈ 150*50 мм* 10 мкм, Условие: вода (NH₄HCO₃)-MeCN, Начальное значение В: 50, Конечное значение В: 80, Время градиента (мин.): 10, 100%B, Время удержания (мин.): 2, Расход (мл/мин.): 30) с получением указанного в заголовке соединения (1,33 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 457,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 115:

3-Гидрокси-5-метил-4-[2-[(2S)-2-гидрокси-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрила 2,2,2-трифторуксусная кислота



Шаг А: *tert*-Бутил-(2-бромпиридин-3-ил)карбамат

В раствор 2-бромпиридин-3-амина (10,0 г, 57,8 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (200
 5 мл) LiHMDS (115,6 мл, 115,6 ммоль, 2,0 экв.) добавляли по каплям при 0°C, затем
 перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа, затем раствор ди-*tert*-бутилдикарбоната
 (13,3 г, 60,7 ммоль, 1,05 экв.) в ТГФ (10 мл) медленно добавляли при 0°C.
 Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Вышеуказанный
 реакционный раствор гасили насыщенным хлоридом аммония (500 мл),
 10 экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические фазы
 промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия,
 фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток
 очищали колоночной хроматографией с силикагелем (петролейный эфир :
 этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (12,0
 15 г, выход 70%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: m/z 275,0 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Шаг Б: *tert*-Бутил-(2-аллилпиридин-3-ил)карбамат

В раствор *tert*-бутил-(2-бромпиридин-3-ил)карбамата (5,0 г, 18,31 ммоль,
 1,0 экв.) в MeCN (400 мл) добавляли 2-аллил-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
 20 диоксаборолан (6,15 г, 36,61 ммоль, 2,0 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (0,67 г, 0,92 ммоль, 0,05
 экв.) и CsF (6,95 г, 45,77 ммоль, 2,5 экв.), затем перемешивали при 70°C в течение
 2 часов. Вышеуказанный реакционный раствор разводили водой (300 мл),
 экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические фазы
 промывали солевым раствором (300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия,
 25 фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток
 очищали колоночной хроматографией с силикагелем (петролейный эфир :
 этилацетат = от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,80
 г, выход 86%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: m/z 235,0 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Шаг В: *tert*-Бутил-(S)-(2-(2,3-дигидроксипропил)пиридин-3-ил)карбамат

В раствор *tert*-бутил-(2-аллилпиридин-3-ил)карбамата (1,0 г, 4,27 ммоль,
 1,0 экв.) в *tert*-бутаноле (40 мл) и воде (40 мл) добавляли Ad-mix-α (8,31 г, 10,67

ммоль, 2,5 экв.) и метансульфонамид (406,0 мг, 4,27 ммоль, 1,0 экв.). Перемешивание продолжали при 20°C в течение 4 часов, затем другую партию AD-mix-α (8,31 г, 10,67 ммоль, 2,5 экв.) добавляли и реакцию перемешивали при 20°C в течение 12 часов. Вышеуказанный реакционный раствор гасили сульфитом натрия (150 мл), экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением желтого масла. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (600,0 мг, выход 52%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 269,1 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Шаг Г: (S)-8-((трет-Бутоксикарбонил)амино)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-индолизин-4-ия хлорид

В раствор трет-бутил-(S)-(2-(2,3-дигидроксипропил)пиридин-3-ил)карбамата (600,0 мг, 2,24 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (9 мл) добавляли ТЭА (250,0 мг, 2,47 ммоль, 1,1 экв.), затем раствор этансульфонилхлорида (0,2 мл, 2,1 ммоль, 0,94 экв.) в ДХМ (3 мл) добавляли при 0°C, затем перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Растворитель реакционного раствора удаляли под потоком азота с получением белого твердого вещества, затем очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (нейтральная, вода-MeCN). Затем растворитель удаляли лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 47%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС: m/z 251,0 $[M+H]^+$, ИЭР пол.

Шаг Д: трет-Бутил-((2S)-2-гидроксиоктагидроиндолизин-8-ил)карбамата гидрохлорид

В раствор (S)-8-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-гидрокси-2,3-дигидро-1H-индолизин-4-ия хлорида (300 мг, 1,05 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (2 мл) добавляли PtO₂ (47,5 мг, 0,21 ммоль, 0,2 экв.), затем перемешивали при 20°C в течение 2 часов в атмосфере H₂. Вышеуказанную реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 0,85 ммоль, неочищенный продукт) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 4,71-4,42 (м., 2H), 4,19-3,93 (м., 1H), 3,54-3,40 (м., 1H), 3,35-3,34 (м., 3H), 2,60-2,39 (м., 1H), 2,00-1,64 (м., 5H), 1,46 (с., 9H).

Шаг Е: (2S)-8-Аминооктагидроиндолизин-2-ола гидрохлорид

В раствор *трет*-бутил-((2S)-2-гидроксиоктагидроиндолизин-8-ил)карбамата гидрохлорид (250,0 мг, 0,85 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли HCl/диоксан (2,19 мл, 8,75 ммоль, 10,25 экв.) и перемешивание продолжали при 20°C в течение 2 часов. Вышеуказанную реакционную смесь концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, неочищенный продукт) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 4,44-4,34 (м., 1H), 3,77-3,67 (м., 1H), 3,58-3,42 (м., 1H), 3,20-3,05 (м., 2H), 2,97-2,95 (м., 2H), 1,86-1,63 (м., 4H), 1,58-1,42 (м., 2H).

Шаг Ж: (2S)-8-((5-Бромоксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино)октагидроиндолизин-2-ола 2,2,2-трифторацетат

В раствор (2S)-8-аминооктагидроиндолизин-2-ола гидрохлорида (250,0 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли ДИПЭА (836,84 мг, 6,49 ммоль, 5,0 экв.). Затем раствор 5-бром-2-хлороксазоло[4,5-b]пиридина (272,59 мг, 1,17 ммоль, 0,9 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли по каплям при 0°C, затем вышеуказанную реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Вышеуказанный реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (0,1% ТФК, вода-MeCN), затем растворитель удаляли лиофилизацией с получением указанного в заголовке соединения (50,0 мг, выход 8%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: м/з 355,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг И: 3-Гидрокси-5-метил-4-[2-[[[(2S)-2-гидрокси-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрила 2,2,2-трифторуксусная кислота

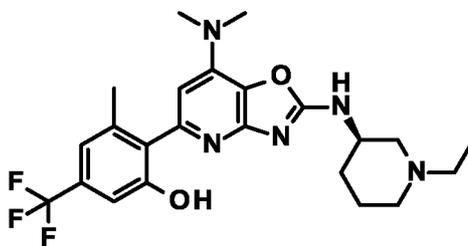
В раствор (2S)-8-((5-бромоксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино)октагидроиндолизин-2-ола 2,2,2-трифторацетата (20,0 мг, 0,04 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли (4-циано-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (7,6 мг, 0,04 ммоль, 1,0 экв.), CsF (16,0 мг, 0,11 ммоль, 2,46 экв.) и XPhos Pd G3 (7,0 мг, 0,01 ммоль, 0,19 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 2 часов в атмосфере азота, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали и фильтрат концентрировали под

пониженным давлением. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (0,1% ТФК, вода-MeCN). Растворитель удаляли лиофилизацией и желтое твердое вещество очищали препаративной ВЭЖХ (колонка YMC Triart C₁₈ 150 x 25 мм x 5 мкм; условие вода(ТФК)-MeCN Начальное значение В: 22, Конечное значение В: 42 Время градиента (мин.): 10 100%B, Время удержания (мин.): 2; Расход (мл/мин.): 25) с получением указанного в заголовке соединения (1,93 мг, выход 8%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС: м/з 406,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

10

Пример 116:

2-[7-(Диметиламино)-2-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол



Шаг А: трет-Бутил-(3*R*)-3-[[7-бром-5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)-фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

трет-Бутил-(3*R*)-3-[[5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-4-оксидооксазоло[4,5-b]пиридин-4-ия-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (*пример 103, шаг Б*) (580 мг, 1,11 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДМФ (20 мл) и оксалилбромид (0,95 мл, 6,66 ммоль, 6,0 экв.) добавляли с энергичным перемешиванием при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин., затем 2 н водный NaOH (2 мл) добавляли. Смесь разводили с помощью EtOAc (50 мл), промывали с помощью 10 масс. % водным LiCl (3 x 50 мл), сушили с помощью фазового сепаратора и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (колонка 24 г, 0-7% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 31%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС м/з 585,1 (⁷⁹Br) [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: трет-Бутил-(3*R*)-3-[[7-(диметиламино)-5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)-фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат

30

Диметиламин (2 М в ТГФ) (2,0 мл, 4,0 ммоль, 38,26 экв.), RuPhos Pd G3 (26,23 мг, 0,03 ммоль, 0,3 экв.), *трет*-бутил-(3*R*)-3-[[7-бром-5-[2-метокси-6-метил-4-(трифторметил)-фенил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (72,0 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) и Cs₂CO₃ (136,3 мг, 0,42 ммоль, 4,0 экв.) объединяли в герметичном флаконе. Его нагревали до 90°C в микроволновом реакторе в течение 2 ч. Реакционную смесь загружали в сухом виде на диоксид кремния и очищали флэш-хроматографией (силикагель, 0-10% (0,7 н аммиака в MeOH)/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (62,0 мг, выход 90%) в виде коричневой смолы. ЖХ-МС *m/z* 550,5 [M+H]⁺, ИЭР пол.

10

Шаг В: 2-[7-(Диметиламино)-2-[[3*R*]-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол
трет-Бутил-(3*R*)-3-[[7-(диметиламино)-5-[2-метокси-6-метил-4-

15 (трифторметил)фенил]-оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилат (70,0 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в ДХМ (4 мл) и трибромид бора (1 М в ДХМ) (0,53 мл, 0,53 ммоль, 5,0 экв.) добавляли. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч., затем концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растворяли в 0,7 н аммиаке в MeOH (5 мл), затем концентрировали под вакуумом. Полученный остаток растворяли в EtOH (4 мл) и

20 одну каплю AcOH добавляли, а затем ацетальдегид (0,02 мл, 0,42 ммоль, 4,0 экв.). Реакцию перемешивали в течение 1 ч., затем СТАВ (89,62 мг, 0,42 ммоль, 4,0 экв.) добавляли. Реакцию перемешивали в течение 1 ч., затем влажный MeOH (5 мл) добавляли, и смесь оставляли отстояться в течение 16 ч. Реакционную смесь загружали в сухом виде на диоксид кремния и очищали флэш-хроматографией на

25 силикагеле (колонка 4 г, 0-15% (0,7 н аммиака в MeOH)/ДХМ) с получением оранжевого твердого вещества (40 мг). Его растворяли в ДМСО (1 мл), фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (устройство управления отбором проб Waters 2767, бинарный градиентный модуль Waters 2545, органайзер Waters Systems Fluidics, насос Waters 515 ACD,

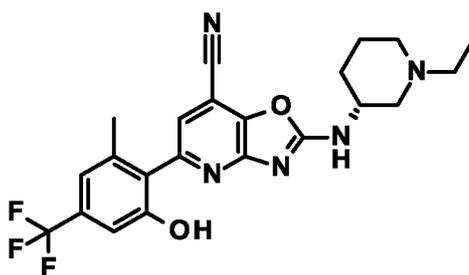
30 подпиточный насос Waters 515, детектор с фотодиодной матрицей Waters 2998, Waters QDa) на препаративной колонке Waters XBridge BEH C18 ODB, 130 Å, 5 мкм, 30 мм X 100 мм, скорость потока 40 мл мин⁻¹, элюируя градиентом 0,3% аммиака в смеси вода-MeCN в течение 12,5 мин. с использованием ультрафиолетового излучения на всех длинах волн с помощью детектора PDA, а

35 также QDA и ELS. Насос для разбавления в колонке подает 2 мл мин⁻¹ метанола в

течение всего способа, что включено в приведенные ниже процентные содержания MeCN. Информация о градиенте: 0,0-0,5 мин., 40% MeCN; 0,5-10,5 мин., увеличенный от 40% MeCN до 70% MeCN; 10,5-10,6 мин., увеличенный от 70% MeCN до 100% MeCN; 10,6-12,5 мин., выдержанный при 100% MeCN. Это давало 5 указанное в заголовке соединение (7,2 мг, выход 15%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 464,5 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 117:

10 **2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]-5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-оксазоло[4,5-*b*]пиридин-7-карбонитрил**



Тригидрат ферроцианида калия (74,3 мг, 0,18 ммоль, 4,0 экв.), 2-[7-хлор-2-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола (*пример 101, шаг А*) (25,0 мг, 0,04 ммоль, 1,0 экв.), Pd-117 15 (CAS №205319-06-8, 23,6 мг, 0,03 ммоль, 0,75 экв.) и KOAc (8,62 мг, 0,13 ммоль, 3,0 экв.), суспендированный в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,5 мл), добавляли. Реакционную смесь дегазировали (N₂, 5 мин.), затем перемешивали при 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом и полученный остаток растворяли в 20% MeOH в ДХМ (20 мл), затем фильтровали через набивку 20 из диоксида кремния. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в ДМСО (1 мл), фильтровали и очищали с помощью обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (устройство управления отбором проб Waters 2767, бинарный градиентный модуль Waters 2545, органайзер Waters Systems Fluidics, насос Waters 515 ACD, подпиточный насос Waters 515, детектор с фотодиодной 25 матрицей Waters 2998, Waters QDa) на препаративной колонке Waters XBridge BEH C₁₈ ODB, 130 Å, 5 мкм, 30 мм X 100 мм, скорость потока 40 мл мин⁻¹, элюируя градиентом 0,3% аммиака в смеси вода-MeCN в течение 12,5 мин. с использованием ультрафиолетового излучения на всех длинах волн с помощью детектора PDA, а также QDA и ELS. Насос для разбавления в колонке подает 2 мл 30 мин⁻¹ метанола в течение всего способа, что включено в приведенные ниже

процентные содержания MeCN. Информация о градиенте: 0,0-0,5 мин., 25% MeCN; 0,5-10,5 мин., увеличенный от 25% MeCN до 55% MeCN; 10,5-10,6 мин., увеличенный от 55% MeCN до 100% MeCN; 10,6-12,5 мин., выдержанный при 100% MeCN. Это давало указанное в заголовке соединение (2,7 мг, выход 13%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 446,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 118а и 118б:

5-Хлор-2-[2-[[*(3R)*-1-[[*рац* *транс*-2-гидроксициклобутил]метил]-3-пиперидил]амино]оксазоло-[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол или 5-хлор-2-[2-[[*(3R)*-1-[[*рац* *цис*-2-гидроксициклобутил]метил]-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол и 5-хлор-2-[2-[[*(3R)*-1-[[*рац-транс*-2-гидроксициклобутил]метил]-3-пиперидил]амино]оксазоло-[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол или 5-хлор-2-[2-[[*(3R)*-1-[[*рац-цис*-2-гидроксициклобутил]метил]-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол



Шаг А: 2-[[*(3R)*-3-[(5-Бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-1-пиперидил]метил]циклобутанон

Раствор (2-оксоциклобутил)метилметансульфоната (150 мг, 0,84 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (3 мл) добавляли по каплям в суспензию 5-бром-*N*-[[*(3R)*-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амина дигидрохлорида (*пример 75, шаг Б*) (307 мг, 0,83 ммоль, 1,0 экв.) и карбоната цезия (1,11 г, 3,39 ммоль, 4,1 экв.) в MeCN (5 мл) и перемешивание продолжали при к.т. в течение ночи (16 ч.). Затем карбонат цезия (270 мг, 0,83 ммоль, 1,0 экв.) и (2-оксоциклобутил)метилметансульфонат (50,0 мг, 0,28 ммоль, 0,34 экв.) в MeCN (1 мл) добавляли и реакцию оставляли перемешиваться в течение еще часа. Реакцию концентрировали под пониженным давлением и загружали на диоксид кремния. Неочищенную реакционную смесь очищали колоночной хроматографией (диоксид кремния, 40 г, 0-10% MeOH (0,7M NH₃): EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (167,0 мг, выход 52%) в виде бесцветной смолы. ЖХ-МС м/з: 379,2; 381,2 (изотопы Br) [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 2-[[*(3R)*-3-[[5-(4-Хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-
b]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидил]метил]циклобутанона

Раствор вышеуказанного 2-[[*(3R)*-3-[[5-бромоксазоло[4,5-
b]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидил]метил]-циклобутанона (162 мг, 0,43 ммоль, 1,0 экв.), (4-
хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (93,0 мг, 0,5 ммоль, 1,17 экв.) и
карбоната калия (120,0 мг, 0,87 ммоль, 2,03 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл)) и воде (1
мл) продували с помощью N₂ в течение 10 мин. [1,1'-
Бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий(II) (16,0 мг, 0,02 ммоль, 0,05
экв.) добавляли и реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 18 ч. Реакцию
охлаждали до к.т. (4-Хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (16,0 мг,
0,09 ммоль, 0,2 экв.) и карбонат калия (30,0 мг, 0,22 ммоль, 0,51 экв.) добавляли, а
затем [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (6,0 мг, 0,01 ммоль,
0,02 экв.) после продувания в течение 5 мин. Реакцию нагревали до 90°C в течение
еще 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и концентрировали под пониженным
давлением непосредственно на диоксиде кремния. Неочищенную реакционную
смесь очищали колоночной хроматографией (на диоксиде кремния, 0-15% MeOH:
EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (102 мг, выход 38%) в
виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 441,3; 443,4 (изотопы Cl)
[M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: 5-Хлор-2-(2-(((*(3R)*-1-((2-гидроксициклобутил)метил)пиперидин-3-
ил)амино)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)-3-метилфенол

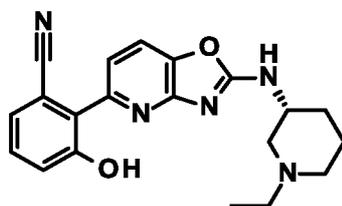
В перемешанный раствор 2-[[*(3R)*-3-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-
метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]-1-
пиперидил]метил]циклобутанона (95,0 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (4 мл) при
0°C добавляли боргидрид натрия (25,0 мг, 0,66 ммоль, 3,07 экв.) и реакцию
перемешивали при к.т. в течение 30 мин. Реакцию гасили с помощью 1 М HCl
(~500 мкл) и реакцию оставляли перемешиваться в течение 15 мин. Затем MeOH
(0,5 мл) добавляли, и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. и
затем при к.т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под
пониженным давлением и неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой
препаративной ВЭЖХ (препаративная колонка Waters XBridge BEH C₁₈ ODB, 130
Å, 5 мкм, 30 мм X 100 мм, расход 40 мл мин; информация о градиенте: 0,0-0,5 мин.,
25% MeCN; 0,5-10,5 мин., увеличенный от 25% MeCN до 55% MeCN; 10,5-10,6

мин., увеличенный от 55% MeCN до 100% MeCN; 10,6-12,5 мин., выдержанный при 100% MeCN) с получением **118б** (9,57 мг, выход 10%) и **118а** (1,81 мг, выход 1,9%). ЖХ-МС (**118б**) м/з 433,4; 345,4 (изотопы Cl) [M+H]⁺, ИЭР пол. ¹H-ЯМР (500 МГц, MeOD) δ [частей на миллион]: 7,67 (д.д., 1H), 7,01 (д., 1H), 6,82 (д., 1H), 6,78 (д., 1H), 4,04-3,95 (м., 1H), 3,80-3,70 (м., 1H), 3,16-3,03 (м., 1H), 2,82-2,71 (м., 1H), 2,70-2,60 (м., 1H), 2,51-2,44 (м., 1H), 2,44-2,34 (м., 1H), 2,34-2,22 (м., 2H), 2,22-2,15 (м., 1H), 2,11 (с., 3H), 2,06-2,01 (м., 1H), 1,93-1,81 (м., 2H), 1,81-1,75 (м., 1H), 1,75-1,66 (м., 1H), 1,58-1,45 (м., 1H), 1,24-1,13 (м., 1H).

ЖХ-МС (**118а**) м/з 433,4; 345,4 (изотопы Cl) [M+H]⁺, ИЭР пол. ¹H-ЯМР (500 МГц, MeOD) δ [частей на миллион]: 7,67 (д., 1H), 7,01 (д., 1H), 6,82 (д.д., 1H), 6,78 (д., 1H), 4,44-4,34 (м., 1H), 4,01-3,95 (м., 1H), 3,14-3,04 (м., 1H), 2,98-2,91 (м., 1H), 2,86-2,69 (м., 2H), 2,59-2,51 (м., 1H), 2,34-2,18 (м., 3H), 2,11 (с., 3H), 2,09-1,98 (м., 2H), 1,91-1,80 (м., 2H), 1,75-1,60 (м., 2H), 1,57-1,47 (м., 1H).

15 **Пример 119:**

2-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидроксибензонитрил



20 Шаг А: 2-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метоксибензонитрил

Смесь 2-(5,5-диметил-1,3,2-диоксаборинан-2-ил)-3-метоксибензонитрила (CAS 3 214360-47-1, 50,0 мг, 0,2 ммоль, 1,1 экв.), 5-бром-*N*-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин] (пример 21, шаг II) (60,0 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.), карбоната цезия (180,0 мг, 0,55 ммоль, 3,0 экв.) и XPhosPdG3 (16,0 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.) в MeCN (1,8 мл) и воде (0,2 мл) дегазировали с помощью N₂ в течение 5 мин., затем нагревали до 60°C и перемешивали в течение ~16 ч. Реакции позволяли остыть до к.т., затем концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали колоночной хроматографией на силикагеле (0-10% MeOH(NH₃)/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (23,2 мг, выход 26%) в виде желтой смолы. ЖХ-МС м/з: 378,4 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Реакцию повторяли еще раз, начиная с 80 мг 5-бром-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амина.

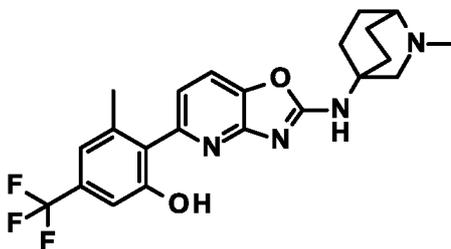
Шаг Б: 2-[2-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-

5 3-гидроксибензонитрил

ВВг₃ (0,95 мл, 0,95 ммоль, 10 экв.) добавляли по каплям в перемешанный раствор 2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метоксибензонитрила (48,0 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв.) и йодида тетрабутиламмония (120,0 мг, 0,32 ммоль, 3,5 экв.) в ДХМ (3 мл) при 0°C и реакции позволяли
10 нагреться до к.т. Реакцию перемешивали в течение еще ~16 ч., затем гасили добавлением по каплям в перемешанный раствор NH₃ в MeOH (50 мл, 7M) при 0°C. Растворитель концентрировали под вакуумом, и полученный остаток отбирали в ДХМ (20 мл) и воде (20 мл). Водную фазу доводили до ~рН 12 с помощью NaOH (2M водн.) и органическую фазу отделяли. Водную фазу затем доводили до ~рН 7 с
15 помощью HCl (1M водн.) и затем экстрагировали снова с помощью ДХМ (3 x 20 мл). Объединенные органические слои сушили с помощью MgSO₄, концентрировали под вакуумом и затем очищали колоночной хроматографией на силикагеле (картридж 12 г, 0-10% MeOH (0,7M NH₃) / ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (9,2 мг, выход 27%) в виде грязно-белого
20 твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 364,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 120:

3-Метил-2-[2-[(2-метил-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-ил)амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенол



25 Шаг А: 4-[(5-Хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амино]-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый сложный эфир

В смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-b]пиридина (150 мг, 0,748 ммоль, 1,00 экв.) в 1,4-диоксане (0,91 мл) добавляли 4-амино-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоновой кислоты трет-бутилового сложного эфира (186,11 мг, 0,822 ммоль, 1,10 экв.), а затем триэтиламин (84,72 мг, 116,7 мкл, 0,837 ммоль, 1,12 экв.).

Коричневый раствор перемешивали при 90°C течение ночи. Затем 4-амино-2-азабицикло[2.2.2]октан-2-карбоновой кислоты трет-бутиловый сложный эфир (64 мг, 0,234 ммоль, 0,314 экв.) и триэтиламин (84,72 мг, 116,7 мкл, 0,837 ммоль, 1,120 экв.) добавляли в реакционную смесь и перемешивание продолжали при 100°C в течение 4 часов. Растворитель выпаривали и смесь растворяли в NMP (0,91 мл). В реакцию добавляли триэтиламин (84,7 мг, 117 мкл, 0,837 ммоль, 1,12 экв.) и ее перемешивали в течение двух часов при 140°C. Снова триэтиламин (117 мкл, 0,837 ммоль, 1,12 экв.) добавляли в реакционную смесь и ее перемешивали при 140°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (~20 мл) и 10% водн. раствором LiCl (~5 мл). Водный слой экстрагировали из экстракта этилацетатом (~20 мл). Органические слои промывали водой (~10 мл) и солевым раствором (~10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (силикагель, 12 г, градиент 0% - 10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (63 мг, 59%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 379,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 2-Азабицикло[2.2.2]октан-4-ил-(5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амин

Согласно **GP3** указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (30 мг, выход 53%). ЖХ-МС м/з: 279,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: 5-Хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-(2-метил-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-ил)амин

В смесь 2-азабицикло[2.2.2]октан-4-ил-(5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)амина (30 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в 1,2-дихлорэтаноле (1,16 мл) добавляли триэтиламин (16,77 мг, 23,1 мкл, 0,166 ммоль, 1,54 экв.) и перемешивали в течение 5 мин. при к.т. Затем формальдегид, 37% водный раствор (11,6 мг, 10,66 мкл, 0,143 ммоль, 1,33 экв.), добавляли, а затем триацетоксиборгидрид натрия (68,6 мг, 0,324 ммоль, 3,01 экв.) и перемешивание продолжали при к.т. в течение 3 часов. Снова добавляли формальдегид, 37% водный раствор (11,6 мг, 10,7 мкл, 0,14 ммоль, 1,3 экв.). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 часов. Реакционную смесь экстрагировали с помощью ДХМ (~30 мл) и насыщ. водн. раствором NaHCO₃ (~5 мл). Водный слой дважды экстрагировали из экстракта с помощью ДХМ (~30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия,

фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, 4 г, градиент ДХМ/МеОН 0% - 20% + 1% NH₃) с получением указанного в заголовке соединения (19 мг, выход 60%) в виде грязно-белого твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 293,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

5

Шаг Г: 3-Метил-2-[2-[(2-метил-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-ил)амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенол

Согласно **GP26** 5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-(2-метил-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-ил)амин (16 мг, 54,7 мкмоль, 1,0 экв.) и 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметил)фенол (24 мг, 19,8 мкл, 79,4 мкмоль, 1,45 экв.) приводили в реакцию с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (7,3 мг, выход 28%). ЖХ-МС м/з: 431,2 [M-H]⁻, ИЭР отр.

15

Пример 121:

5-(Дифторметил)-3-метил-2-[2-[(3*R*)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]фенол

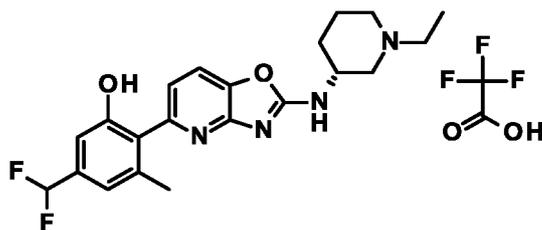


Аналогично **GP2a**, 5-бром-*N*-[(3*R*)-1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин 2,2,2-трифторуксусную кислоту (*пример 30, шаг I*) (143,7 мг, 0,34 ммоль, 1,2 экв.) и 5-(дифторметил)-3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол (80,0 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) приводили в реакцию. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в воде/MeCN) и повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; условие: вода (NH₄HCO₃)-MeCN; Начальное значение В: 29; конечное значение В: 59; Время градиента (мин.): 9; 100% В; Время удержания (мин.): 2; Расход (мл/мин.): 25) с получением указанного в заголовке соединения (14,49 мг, 0,04 ммоль, выход 13%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 389,3 [M+H]⁺, ИЭР пол.

30

Пример 122:

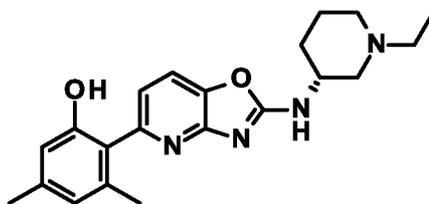
5-(Дифторметил)-2-[2-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенола 2,2,2-трифторуксусная кислота



Согласно **GP2a** 5-бром-*N*-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин (пример 21, шаг I) (41,2 мг, 0,13 ммоль, 1,2 экв.) и 5-(дифторметил)-3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол (30,0 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) приводили в реакцию. Неочищенное вещество очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (условие 0,1% ТФК вода/АЦН, картридж 60 г C₁₈, обнаружение при 220 нм и 254 нм) с получением указанного в заголовке соединения (4,38 мг, 0,01 ммоль, выход 8%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 403,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 123:

2-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3,5-диметилфенол



Шаг А: 2-Йод-3,5-диметилфенол

В смесь 3,5-диметилфенола (5,0 г, 40,93 ммоль, 1,0 экв., CAS: 108-68-9) в толуоле (100 мл) добавляли NaH (3,27 г, 81,86 ммоль, 2,0 экв., 60%) при 0°C в атмосфере N₂, перемешивали в течение 30 мин., затем I₂ (8,31 г, 32,74 ммоль, 0,8 экв.) добавляли и перемешивали в течение 15,5 часов при 25°C. Смесь выливали в 1н HCl (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (60 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г, выход 11%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 246,9 [M-H]⁻, ИЭР отр.

Шаг Б: 1-Бензилокси-2-йод-3,5-диметилбензол

В раствор 2-йод-3,5-диметилфенола (1,1 г, 4,43 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляли K_2CO_3 (1,23 г, 8,87 ммоль, 2,0 экв.) порциями, с последующим
 5 добавлением по каплям добавляли бензилбромид (0,79 мл, 6,65 ммоль, 1,5 экв.).
 Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. в атмосфере азота.
 Затем реакцию гасили водой (50 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x
 3), промывали солевым раствором (20 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 ,
 фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток
 10 очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир :
 этилацетат = от 1:0 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 г,
 выход 87%) в виде бесцветного масла. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ [частей на
 миллион]: 7,52 (д., 2H), 7,39-7,35 (м., 2H), 7,32-7,25 (м., 1H), 6,76 (с., 1H), 6,62 (с.,
 1H), 5,19 (с., 1H), 5,11 (с., 2H), 2,40 (с., 3H), 2,26 (с., 3H).

15

Шаг В: 2-(2-Бензилокси-4,6-диметилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

В смесь 1-бензилокси-2-йод-3,5-диметилбензола (650,0 мг, 1,92 ммоль, 1,0 экв.) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (643,71 мг, 3,46
 20 ммоль, 1,8 экв.) в ТГФ (7 мл) и добавляли по каплям $nBuLi$ (1,15 мл, 2,88 ммоль,
 1,5 экв.) в атмосфере азота и перемешивали при -60°C в течение 30 мин. Смесь
 выливали в водн. раствор NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3).
 Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили
 над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при
 25 пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на
 силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 20:1) с получением
 указанного в заголовке соединения (500,0 мг, 1,48 г, выход 77%) в виде
 бесцветного масла. 1H -ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ [частей на миллион]: 7,47 (д., 2H),
 7,37-7,28 (м., 3H), 6,62 (д., 2H), 4,99 (с., 2H), 2,28 (д., 6H), 1,27 (с., 12H).

30

Шаг Г: (2-Гидрокси-4,6-диметилфенил)бороновая кислота и 3,5-диметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол

Смесь 2-(2-бензилокси-4,6-диметилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-
 диоксаборолана (250,0 мг, 0,74 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (3 мл) дегазировали и
 35 продували с помощью H_2 трижды перед добавлением Pd/C (15 мг) и $Pa(OH)_2$ (15,0

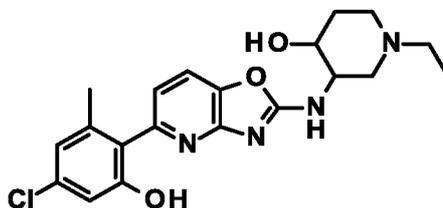
мг) в смесь в одну порцию. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь отфильтровывали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (100,0 мг, 0,4 ммоль, выход 55%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ [частей на миллион]: 6,49 (с., 1H), 6,43 (с., 1H), 4,87 (с., 7H), 2,38 (с., 3H), 2,21 (с., 3H), 2,01 (с., 1H), 1,38 (с., 12H).

Шаг Д: 2-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3,5-диметилфенол

10 Смесь CsF (104,08 мг, 0,75 ммоль, 2,5 экв.), (2-гидрокси-4,6-диметилфенил)бороновой кислоты (50,0 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.) и 5-бром-*N*-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин] (97,96 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) дегазировали и продували с помощью N₂ трижды и Pd(dppf)Cl₂ (22,04 мг, 0,03 ммоль, 0,1 экв.) добавляли в смесь. Смесь
15 нагревали под микроволновым излучением при 90°C в течение 2 часов. Затем смесь выливали в воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (15 мл × 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и остаток очищали колоночной хроматографией C₁₈ (20 г, 0,1% ТФК в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке
20 соединения (5,1 мг, 0,01 ммоль, выход 5%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 367,2. [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 124:

25 **3-[[5-(4-Хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]-1-этилпиперидин-4-ол**



Шаг А: 3-[[5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]-1-этилпиперидин-4-ол

30 В темно-оранжевую-коричневую смесь 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (300 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и NMP (1,5 мл) добавляли при перемешивании 3-амино-1-этилпиперидин-4-ола гидрохлорид (308

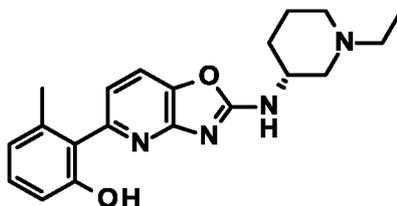
мг, 1,7 ммоль, 1,2 экв.), а затем триэтиламин (359,3 мг, 495 мкл, 3,55 ммоль, 2,5 экв.) при к.т. Коричневый раствор перемешивали при 100°C в течение 16 ч. и затем нагревали до 150°C в течение 4 ч. В темно-коричневую реакционную смесь добавляли при перемешивании еще 3-амино-1-этилпиперидин-4-ола гидрохлорид (100 мг, 0,553 ммоль, 0,4 экв.) и триэтиламин (72,6 мг, 100 мкл, 0,72 ммоль, 0,501 экв.) при к.т. и смесь нагревали до 150°C в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом дважды (2 x 30 мл). Органические слои промывали водой (30 мл) и соевым раствором (30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали посредством флэш-хроматографии (силикагель, от 0% до 90% ДХМ:MeOH: NH₄OH (об./об.) 110:10:1 в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, выход 19%) в виде темно-коричневого твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 297,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

15 Шаг Б: 3-[[5-(4-Хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил]амино]-1-этилпиперидин-4-ол

Следуя **GP2a**, 3-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-1-этилпиперидин-4-ол (80 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв.) приводили в реакцию с (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислотой (79,6 мг, 0,43 ммоль, 1,6 экв.) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (20 мг, выход 19%). ЖХ-МС м/з: 401,2; 403,2 (изотопы Cl) [M-H]⁻, ИЭР отр.

Пример 125:

25 **2-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенол**

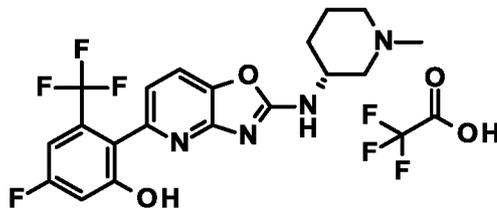


Следуя **GP2a**, 5-хлор-N-[(*(3R)*-1-этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин (*пример 14, шаг 1*) (60 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) и (2-гидрокси-6-метилфенил)бороновую кислоту (52 мг, 0,34 ммоль, 1,6 экв.) приводили в реакцию с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, выход 35%) в виде белого

аморфного высушенного сублимацией твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 353,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 126:

- 5 **5-Фтор-2-[2-[[*(3R)*-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусная кислота**



Шаг А: 1-(Бензилокси)-2-бром-5-фтор-3-(трифторметил)бензол

В раствор 2-бром-5-фтор-3-(трифторметил)фенола (500,0 мг, 1,93 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (5 мл) добавляли K₂CO₃ (533,6 мг, 3,86 ммоль, 2,0 экв.), с последующим добавлением ВпВг (495,3 мг, 2,9 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. в атмосфере азота. Затем реакционную смесь гасили водн. 1н НСl (20 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3), промывали солевым раствором (20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (550,0 мг, выход 72%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [частей на миллион]: 7,56-7,50 (м., 1H), 7,48-7,44 (м., 2H), 7,42-7,40 (м., 2H), 7,38-7,36 (м., 2H), 5,30 (с., 2H).

Шаг Б: 2-(2-(Бензилокси)-4-фтор-6-(трифторметил)фенил)4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

В раствор 1-бензилокси-2-бром-5-фтор-3-(трифторметил)бензола (300,0 мг, 0,86 ммоль, 1,0 экв.) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (319,76 мг, 1,72 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли *n*-BuLi (0,62 мл, 1,55 ммоль, 1,8 экв.) при -60°C, затем реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 часа в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH₄Cl (30 мл), экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3) и промывали солевым раствором (20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали под

пониженным давлением. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 10:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (60,0 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ [частей на миллион] 7,44-7,36 (м., 5H), 6,95 (д., 1H), 6,78 (д., 1H), 5,04 (с., 2H), 1,28 (с., 12H).

Шаг В: 5-Фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)фенол

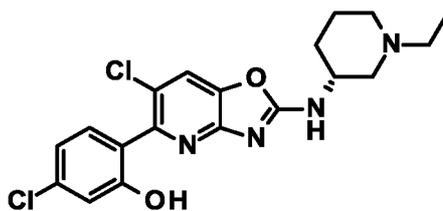
В смесь 2-(2-(бензилокси)-4-фтор-6-(трифторметил)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (40,0 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в этилацетате (2 мл) добавляли Pd/C (10,0 мг, 10%) и реакцию перемешивали при к.т. в течение 1 ч. в атмосфере H_2 при 1100 мм рт.ст. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (30,0 мг, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 305,0 [M-H]-, ИЭР отр.

Шаг Г: 5-фтор-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусная кислота

В раствор 5-бром-N-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин 2,2,2-трифторуксусной кислоты (пример 30, шаг И) (40,0 мг, 0,09 ммоль, 1,0 экв.), 5-фтор-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3-(трифторметил)фенола (25,91 мг, 0,08 ммоль, 0,9 экв.) и K_2CO_3 (38,95 мг, 0,28 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл)/воде (0,2 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (6,88 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота и реакцию перемешивали в течение 2 часов при 95°C. Смесь охлаждали до 25°C, фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (C_{18} , 0,1% ТФК в воде/ MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (5,23 мг, выход 10%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 411,1 [M+H]+, ИЭР пол.

Пример 127:

5-Хлор-2-[6-хлор-2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенол



Шаг А: 6-Бром-5-хлор-3-метоксипиридин-2-амин

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В смесь 6-бром-3-метоксипиридин-2-амина (800,0 мг, 3,94 ммоль, 1,0 экв.) в уксусной кислоте (8 мл) добавляли *N*-хлорсукцинимид (578,75 мг, 4,33 ммоль, 1,1 экв.), и смесь перемешивали при 25°C в течение 6 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл x 3), объединенные органические фазы промывали солевым раствором (40 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали на колонке (петролейный эфир:этилацетат = от 20:1 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (710 мг, выход 76%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 236,9 [M+H]⁺, ИЭР пол.

15 Шаг Б: 2-(6-Амино-3-хлор-5-метоксипиридин-2-ил)-5-хлорфенол

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В смесь 6-бром-5-хлор-3-метоксипиридин-2-амина (700,0 мг, 2,95 ммоль, 1,0 экв.), 4-хлор-2-гидроксифенилбороновой кислоты (558,89 мг, 3,24 ммоль, 1,1 экв.) и K₂CO₃ (813,54 мг, 5,9 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (215,47 мг, 0,29 ммоль, 0,1 экв.). Смесь вакуумировали и повторно заполняли азотом трижды и перемешивали при 90°C в течение 2 часов. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию гасили добавлением воды (10 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3) и объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = от 10:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (600,0 мг, выход 71%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 284,9 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг В: 2-Амино-5-хлор-6-(4-хлор-2-гидроксифенил)пиридин-3-ол

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В смесь 2-(6-амино-3-хлор-5-метоксипиридин-2-ил)-5-хлорфенола (50,0 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) и ВВг₃ (439,31 мг, 1,75 ммоль, 10,0 экв.) добавляли в ДХМ (0,5 мл) в атмосфере азота, перемешивали при -60°C в течение 10 минут, затем смесь перемешивали при 25°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой (2 мл) и нейтрализовали с помощью NH₃·H₂O. Смесь очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% NH₃·H₂O в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг, выход 42%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 270,9 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: 5-Хлор-2-(6-хлор-2-меркаптооксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)фенол

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В смесь 2-амино-5-хлор-6-(4-хлор-2-гидроксифенил)пиридин-3-ола (20,0 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (3 мл) добавляли ТКДИ (19,7 мг, 0,11 ммоль, 1,5 экв.), и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3), промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг, выход 87%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 312,9 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Д: 5-Хлор-2-(2,6-дихлороксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)фенол

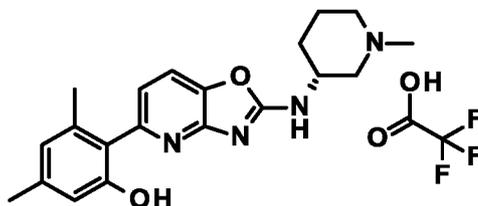
Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В смесь 5-хлор-2-(6-хлор-2-меркаптооксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)фенола (20,0 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) в оксалилхлориде (405,32 мг, 3,19 ммоль, 50,0 экв.) добавляли ДМФ (0,47 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.), и смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию гасили добавлением ледяной воды (5 мл), затем экстрагировали с помощью EtOAc (10 мл x 3), промывали солевым раствором (15 мл x 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг, 0,06 ммоль, выход 99%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 316,7 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Е: 5-Хлор-2-[6-хлор-2-[[*(3R)*]-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-
b]пиридин-5-ил]фенол

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. Смесь 5-хлор-2-(2,6-дихлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил)фенола (20,0 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (0,5 мл) добавляли ДИЭА (16,35 мг, 0,13 ммоль, 2,0 экв.), и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили водой (5 мл), затем экстрагировали с помощью ЭА (10 мл x 3), промывали соевым раствором (20 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм; условие: вода (NH₄HCO₃)-CAN; Начальное значение В: 41; конечное значение В: 71; Время градиента (мин.): 9; 100%В, Время удержания (мин.): 2; Расход (мл/мин.): 25) с получением указанного в заголовке соединения (4,49 мг, 0,01 ммоль, выход 17%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 407,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 128:

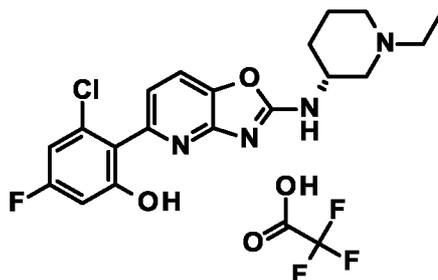
**3,5-Диметил-2-[2-[[*(3R)*]-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-
b]пиридин-5-ил]фенола 2,2,2-трифторуксусная кислота**



Согласно **GP2a** приводили в реакцию 3,5-диметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол (*пример 123, шаг Г*) (63,79 мг, 0,26 ммоль, 2,0 экв.) и 5-бром-*N*-[[*(3R)*]-1-метил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин (40,0 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.). Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в смеси вода/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (6,83 мг, выход 11%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: м/з 353,2. [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 129:

3-Хлор-2-[2-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-фторфенола 2,2,2-трифторуксусная кислота



Шаг А: 3-Хлор-5-фтор-2-йодфенол и 5-хлор-3-фтор-2-йодфенол

5

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В смесь 3-хлор-5-фторфенола (1,0 г, 6,82 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (10 мл) добавляли NaH (0,55 г, 13,7 ммоль, 2,0 экв., 60%) при 0°C в атмосфере N₂, перемешивали в течение 30 мин. с получением желтого раствора, затем йод (1,73 г, 6,82 ммоль, 1,0 экв.) добавляли и перемешивали в течение 15,5 часов при 25°C и
10 получали белую смесь. Смесь гасили добавлением воды (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (30 мл × 3), промывали солевым раствором (40 мл × 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат под пониженным давлением. Неочищенное соединение очищали колоночной
15 хроматографией (силикагель, петролейный эфир/этилацетат=от 10/1 до 5/1) с получением смеси 3-хлор-5-фтор-2-йодфенола и 5-хлор-3-фтор-2-йодфенола =2:1 (700 мг, выход 38%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ [частей на миллион]: 11,26 (ш. с., 1H), 7,00 (д., 1H), 6,65 (д., 1H).

20 Шаг Б: 1-Хлор-5-фтор-2-йод-3-метоксибензол и 5-хлор-1-фтор-2-йод-3-метоксибензол

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В раствор 3-хлор-5-фтор-2-йодфенола (700 мг, 2,57 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (1 мл) добавляли Cs₂CO₃ (1674,2 мг, 5,14 ммоль, 2,0 экв.) и смесь
25 перемешивали при 25°C в течение 5 мин., затем MeI (1094,6 мг, 7,71 ммоль, 3,0 экв.) добавляли в смесь и перемешивание продолжали в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл × 3), промывали солевым раствором (30 мл × 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали фильтрат под пониженным
30 давлением. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на

силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 20:0 до 10:1) с получением смеси 1-хлор-5-фтор-2-йод-3-метоксибензола и 5-хлор-1-фтор-2-йод-3-метоксибензола =2:1 (450 мг, выход 61%) в виде желтого твердого вещества. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6 , 400 Гц) δ [частей на миллион]: 7,20 (д., 1H), 6,96 (д., 1H), 3,87 (с., 3H).

5

Шаг В: 2-(2-Хлор-4-фтор-6-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан и 2-(4-хлор-2-фтор-6-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

10 Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В смесь 1-хлор-5-фтор-2-йод-3-метоксибензола (200 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (194,9 мг, 1,05 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли *n*-BuLi (0,42 мл, 0,84 ммоль, 1,2 экв.) при -78°C, и смесь перемешивали при -10°C в течение 30 мин. с получением бесцветного

15 раствора. Реакционную смесь гасили добавлением насыщ. водн. раствора NH_4Cl (5 мл), затем разводили водой (5 мл). После экстракции с помощью EtOAc (30 мл x 3) органическую фазу промывали солевым раствором (40 мл x 2), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией на

20 силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 5:1) с получением смеси 2-(2-хлор-4-фтор-6-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана и 2-(4-хлор-2-фтор-6-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана =2:1 (70,0 мг, выход 35%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (CD_3OD , 400 МГц) δ [частей на миллион]: 6,74 (с., 1H), 6,71 (с., 1H), 3,76 (с., 3H), 1,30 (с., 12H).

25

Шаг Г: (2-Хлор-4-фтор-6-гидроксифенил)бороновая кислота и (4-хлор-2-фтор-6-гидроксифенил)бороновая кислота

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В смесь 2-(2-хлор-4-фтор-6-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

30 диоксаборолана (70,0 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (0,5 мл) ВВг₃ (612,03 мг, 2,44 ммоль, 10,0 экв.) добавляли в атмосфере азота с получением белого раствора, и смесь перемешивали при -60°C в течение 10 минут, затем перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Реакцию гасили добавлением ледяной воды (2 мл) и нейтрализовали добавлением водн. раствора аммиака с получением желтого

35 раствора. После удаления растворителя раствор очищали обращенно-фазовой

флэш-хроматографией (условие 0,1% NH₃·H₂O вода/АЦН) с получением смеси (2-хлор-4-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты и (4-хлор-2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты =2:1 (25,0 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 189,0 [M-H]⁻, ИЭР отр.

5

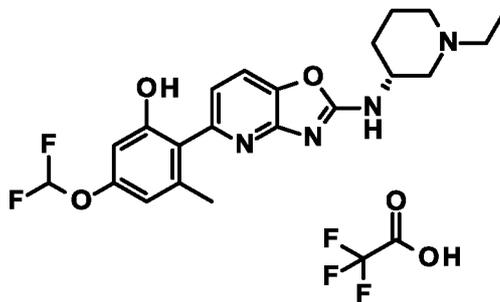
Шаг Д: (R)-3-Хлор-2-(2-((1-этилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-фторфенола 2,2,2-трифторацетат и (R)-5-хлор-2-(2-((1-этилпиперидин-3-ил)амино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-3-фторфенола 2,2,2-трифторацетат

10

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В смесь 5-бром-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амина 2,2,2-трифторуксусной кислоты (*пример 21, шаг И*) (32,3 мг, 0,07 ммоль, 0,7 экв.), (2-хлор-4-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты и (4-хлор-2-фтор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (20,0 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв., 70%) и K₂CO₃ (29,0 мг, 0,21 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (0,5 мл) и воде (0,1 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (7,68 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) с получением красной смеси, затем смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов в атмосфере N₂ с получением коричневого раствора. Реакционную смесь гасили добавлением воды (2 мл), а затем разводили с помощью MeOH (2 мл) с получением коричневого раствора. Раствор очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (картридж C₁₈, условие 0,1% ТФК вода/АЦН) с получением 3-хлор-2-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-фторфенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты (2,51 мг, выход 4,7%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 391,1 [M+H]⁺, ИЭР пол. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ 7,79 (д., 1H), 7,13 (д., 1H), 7,65 (д., 1H), 7,63 (д., 1H), 4,20-4,14 (м., 1H), 4,00-3,95 (м., 1H), 3,68-3,55 (м., 1H), 3,26-3,24 (м., 2H), 3,00-2,98 (м., 1H), 2,90-2,75 (м., 1H), 2,26-2,24 (м., 1H), 2,18-2,10 (м., 1H), 2,00-1,80 (м., 1H), 1,76-1,60 (м., 1H), 1,39-1,36 (м., 3H).

5-Хлор-2-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-фторфенола 2,2,2-трифторуксусную кислоту (1,5 мг, выход 2,8%) получали в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 391,1 [M+H]⁺, ИЭР пол. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,6 (ш. с., 0,45 H), 9,45 (ш. с., 0,30 H), 9,03 (ш. с., 0,38 H), 7,92 (д., 1H), 7,40 (д., 1H), 6,90 (д., 1H), 6,84 (с., 1H), 3,80-3,70 (м., 1H), 3,51-3,48 (м., 1H), 3,33-3,23 (м., 2H), 3,00-2,90 (м., 1H), 2,88-2,68 (м., 1H), 2,18-2,10 (м., 1H), 2,00-1,80 (м., 2H), 1,76-1,60 (м., 1H), 1,58-1,50 (м., 1H), 1,39-1,36 (м., 3H).

35

Пример 130:**5-(Дифторметокси)-2-[2-[(3*R*)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенола 2,2,2-трифторуксусная кислота**

5

Шаг А: 3-(Дифторметокси)-5-метилфенол

В раствор орцинола (CAS №504-15-4, 5,00 г, 40,3 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФ (150 мл) и воде (25 мл) добавляли Cs_2CO_3 (2,62 г, 80,6 ммоль, 2,0 экв.), а затем 2-хлор-2,2-дифторацетат натрия (CAS №1895-39-2, 7417,6 мг, 48,3 ммоль, 1,2 экв.), при 25°C после перемешивания в течение 15 мин. реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 4 часов в атмосфере азота. Затем реакционную смесь гасили с помощью 1н HCl (pH~5), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3), промывали солевым раствором (20 мл x 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 6:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,70 г, выход 24%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц,) δ [частей на миллион]: 6,66-6,29 (м., 4H), 4,79 (ш. с., 1H), 2,31 (с., 3H).

15

20

Шаг Б: 5-(Дифторметокси)-2-йод-3-метилфенол

В раствор 3-(дифторметокси)-5-метилфенола (390 мг, 2,24 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (4 мл) добавляли NaH (179,2 мг, 4,48 ммоль, 2,0 экв., 60%). После перемешивания при 0°C в течение 10 мин. раствор йода (397,9 мг, 1,57 ммоль, 0,7 экв.) в толуоле (4 мл) добавляли по каплям и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. в атмосфере азота. Затем реакционную смесь гасили с помощью 1н HCl (pH~4), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3), промывали солевым раствором (20 мл x 2), органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали посредством препаративной ТСХ (петролейный

25

эфир:этилацетат = 3:1, $R_f = 0,5$) с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, выход 37%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: m/z 298,8 [M-H]⁻, ИЭР отр.

Шаг В: 1-(Бензилокси)-5-(дифторметокси)-2-йод-3-метилбензол

5 В раствор 5-(дифторметокси)-2-йод-3-метилфенола (250,0 мг, 0,83 ммоль, 1,0 экв.) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли K_2CO_3 (230,3 мг, 1,67 ммоль, 2,0 экв.), а затем по каплям добавляли бензилбромид (0,15 мл, 1,25 ммоль, 1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов в атмосфере азота. Затем реакционную смесь гасили насыщ. водн. раствором NH_4Cl (30 мл),
10 экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3), органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 10:0 до 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 92%) в виде бесцветного масла.

15 Шаг Г: 2-(2-(Бензилокси)-4-(дифторметокси)-6-метилфенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

В раствор 1-бензилокси-5-(дифторметокси)-2-йод-3-метилбензола (230 мг, 0,59 ммоль, 1,0 экв.) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана
20 (219,4 мг, 1,18 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (5 мл) добавляли *n*-BuLi (0,46 мл, 1,15 ммоль, 1,95 экв.) по каплям при -60°C и перемешивание продолжали при -60°C в течение 1 ч. в атмосфере азота. Реакцию гасили насыщ. водн. раствором NH_4Cl (30 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3), промывали солевым раствором (10 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, а фильтрат
25 концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, 0,62 ммоль, выход 89%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц,) δ [частей на миллион]: 7,46 (д., 1H), 7,38-7,32 (м., 3H), 6,64-6,27 (м., 3H), 5,00 (с., 2H), 2,37 (с.,
30 3H), 1,37 (с., 12H).

Шаг Д: 5-(Дифторметокси)-3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенол

Раствор 2-[2-бензилокси-4-(дифторметокси)-6-метилфенил]-4,4,5,5-
35 тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (160,0 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (6 мл) и

метаноле (2 мл) дегазировали и продували азотом три раза, затем Pd/C (60 мг) добавляли и смесь дегазировали и продували водородом три раза. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 2 ч. в атмосфере водорода (15 фунтов/кв. дюйм). Затем реакционную смесь фильтровали, твердое вещество промывали с помощью MeOH (20 мл x 2) и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = от 10:1 до 0:1) с получением указанного в заголовке соединения (120,0 мг, выход 90%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: м/з 301,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

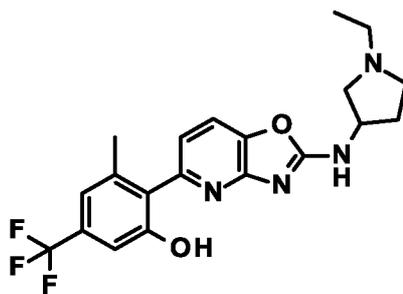
10

<u>Шаг</u>	<u>Е:</u>	<u>5-(Дифторметокси)-2-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола</u>	<u>2,2,2-трифторуксусная кислота</u>
------------	-----------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------

15 Смесь 5-бром-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амина 2,2,2-трифторуксусной кислоты (*пример 21, шаг II*) (30,0 мг, 0,07 ммоль, 1,0 экв.), 5-(дифторметокси)-3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (30,1 мг, 0,1 ммоль, 1,47 экв.) и K₂CO₃ (47,14 мг, 0,34 ммоль, 5,0 экв.) в 1,4-диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) дегазировали и продували в атмосфере азота три раза. Затем Pd(dppf)Cl₂ (4,99 мг, 0,01 ммоль, 0,1 экв.) добавляли и реакционную 20 смесь дегазировали и продували азотом три раза. Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. смесь разводили с помощью MeOH (20 мл) и EtOAc (20 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (в условиях 0,1% ТФК/MeCN) с получением 25 указанного в заголовке соединения (19,3 мг, выход 53%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 419,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 131:

30 **2-[2-[(1-Этилпирролидин-3-ил)амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол**



Шаг А: 3-[(5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый сложный эфир

Следуя **GP1**, 5-хлор-2-(метилтио)оксазоло[4,5-*b*]пиридин (150 мг, 0,748 ммоль, 1,0 экв.) и 3-аминопирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый сложный эфир (155 мг, 0,83 ммоль, 1,1 экв.) приводили в реакцию с получением указанного в заголовке соединения (265 мг, 94%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 383,1 [M+H-tBu]⁺, ИЭР пол.

10 Шаг Б: (5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-пирролидин-3-иламин

3-[(5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]пирролидин-1-карбоновой кислоты трет-бутиловый сложный эфир (262 мг, 0,7 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в MeOH (2,5 мл) и 4 М HCl в диоксане (1,57 мл, 6,26 ммоль, 9,0 экв.) добавляли по каплям в реакционную смесь и перемешивали при к.т. в течение 2 ч. Растворитель удаляли и неочищенное вещество отбирали в этилацетате (25 мл) и воде (10 мл). Водную фазу дважды экстрагировали из экстракта с помощью EtOAc (20 мл). ЖХ-МС показала, что продукт был в водном слое. В водный слой 1н NaOH (5 мл) добавляли (рН 10). Светло-коричневое твердое вещество осаждалось. Водную фазу снова экстрагировали с помощью ДХМ (30 мл). Органические фазы объединяли и промывали солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (силикагель, ДХМ/ MeOH с 1% NH₃ 0-10% MeOH) с получением указанного в заголовке соединения (54 мг, выход 27%) в виде коричневого твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 239,1 [M+H]⁺, ЭРИ пол.

Шаг В: (5-Хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-(1-этилпирролидин-3-ил)амин

Следуя **GP4**, (5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-пирролидин-3-иламина гидрохлорид (50 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) и ацетальдегид (13,4 мг, 15,19 мкл, 0,3 ммоль, 2,0 экв.) с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, выход

28%) в виде светло-желтого твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 267,1 [M+H]⁺, ЭРИ пол.

Шаг Г: 2-[2-[(1-Этилпирролидин-3-ил)амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-

5 3-метил-5-(трифторметил)фенол

Следуя **GP26**, (5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-(1-этилпирролидин-3-ил)амин (10 мг, 0,037 ммоль, 1,0 экв.) и [2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]бороновую кислоту (12 мг, 0,054 ммоль, 1,45 экв.) приводили в реакцию с получением указанного в заголовке соединения (8,5 мг, 10 50%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС м/з: 407,2 [M+H]⁺, ЭРИ пол.

Пример 132:

3,5-Дихлор-2-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола 2,2,2-трифторуксусная кислота



15

Шаг А: 3,5-Дихлор-2-йодфенол

100 мл реактор устанавливали на внутренней температуре. Йод (3,11 г, 12,3 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в толуоле (10 мл) и перемешивали до полного растворения (0,5 ч.) при 25°C, толуол (5 мл) подавали в реактор с последующим добавлением NaH (982 мг, 24,5 ммоль, 2,0 экв., 60%). Суспензию охлаждали до 0-5°C и раствор 3,5-дихлорфенола (2,0 г, 12,27 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (8 мл) добавляли в течение 0,5 ч., поддерживая внутреннюю температуру < 10°C. После завершения добавления перемешивание продолжали в течение 4 ч. Затем реакцию гасили добавлением водн. 1н HCl (10 мл), поддерживая внутреннюю температуру < 15°C. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, выход 39%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 286,7 [M-H]⁻, ИЭР отр.

20

25

30

Шаг Б: 1,5-Дихлор-2-йод-3-метоксибензол

100 мл реактор устанавливали на внутренней температуре. В смесь 3,5-дихлор-2-йодфенола (1,4 г, 4,85 ммоль, 1,0 экв.) и Cs₂CO₃ (2,37 г, 7,27 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли по каплям MeI (1375,7 мг, 9,69 ммоль, 2,0 экв.), в атмосфере азота при 0°C, затем смесь перемешивали при 50°C в течение 4 ч. Реакцию затем гасили добавлением с помощью 1н HCl (10 мл), поддерживая внутреннюю температуру < 15°C. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, выход 68%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 7,14 (с., 1H), 6,69 (с., 1H), 3,90 (с., 3H).

15 Шаг В: 2-(2,4-Дихлор-6-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

В смесь 1,5-дихлор-2-йод-3-метоксибензола (500,0 мг, 1,65 ммоль, 1,0 экв.), 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (552,8 мг, 2,97 ммоль, 1,8 экв.) в сухом ТГФ (10 мл) добавляли по каплям *n*BuLi (1,19 мл, 2,97 ммоль, 1,8 экв.) в атмосфере азота и перемешивали при -70°C в течение 30 мин. Смесь выливали в водн. насыщ. раствор NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (270,0 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 6,98 (с., 1H), 6,92 (с., 1H), 3,79 (с., 3H), 1,36 (с., 12H).

30 Шаг Г: (2,4-Дихлор-6-гидроксифенил)бороновая кислота

В раствор 2-(2,4-дихлор-6-метоксифенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (270 мг, 0,89 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) по каплям добавляли BBr₃ (2,30 г, 17,8 ммоль, 20,0 экв.) в атмосфере азота при -60°C и затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь выливали в 10 мл воды

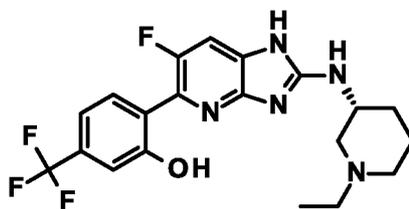
при 0°C, pH довели до 8 путем добавления водн. 1N раствора NaOH. Смесь промывали с помощью ДХМ (10 мл x 3) и затем подкисляли водн. 1n раствором HCl до pH=4, и образовывался белый осадок. Его собирали фильтрацией и сушили на воздухе с получением указанного в заголовке соединения (0,8 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества ЖХ-МС: м/з 203,9, [M-H]⁻, ИЭР отр.

Шаг Д: 3,5-Дихлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола 2,2,2-трифторуксусная кислота

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В раствор (2,4-дихлор-6-гидроксифенил)бороновой кислоты (353,15 мг, 0,340 ммоль, 3 экв.), 5-бром-N-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин 2,2,2-трифторуксусной кислоты (*пример 21, шаг И*) (50,0 мг, 0,110 ммоль, 1 экв.) и K₂CO₃ (78,55 мг, 0,570 ммоль, 5 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл)/воде (0,2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (8,32 мг, 0,010 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере азота при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. EtOAc (40 мл) и воду (40 мл) добавляли и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл × 5). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (7,95 мг, выход 17%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 407,1, [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 133:

2-[[2-[[3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-6-фтор-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенол



Шаг А: 2,6-Дихлор-3-фтор-5-нитропиридин

В раствор H₂SO₄ (21,3 г, 216,9 ммоль, 4,0 экв.) добавляли 2,6-дихлор-3-фторпиридин (CAS №52208-50-1, 9,0 г, 54,2 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C с получением светло-желтого раствора. Затем дымящую азотную кислоту (26,3 г, 271,1 ммоль,

5,0 экв.) добавляли в смесь при 0°C с получением желтого раствора, и смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа, затем смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 100 мл ледяной воды, затем экстрагировали с помощью EtOAc (200 мл x 3), промывали солевым раствором (200 мл x 2), фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением с получением желтого твердого вещества. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (5,40 г, выход 47%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (DMCO-δ₆, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 8,97 (д., 1H).

10 Шаг Б: 2-Хлор-5-фтор-6-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-3-нитропиридин

В раствор 2,6-дихлор-3-фтор-5-нитропиридина (450 мг, 2,13 ммоль, 1,0 экв.), 2-метокси-4-(трифторметил)-фенилбороновой кислоты (516,1 мг, 2,35 ммоль, 1,1 экв.; CAS: 312936-89-3), CsF (991,8 мг, 6,4 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл)/воде (1 мл) в атмосфере N₂ при 25°C. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до к.т. EtOAc (40 мл) и воду (40 мл) добавляли и слои разделяли. Водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл x 5). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (вода (0,1% ТФК)-MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, выход 28%) в виде желтого твердого вещества. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 8,50-8,47 (м., 1H), 7,66-7,47 (м., 1H), 7,44-7,29 (м., 2H), 3,92 (с., 3H).

Шаг В: 5-Фтор-6-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-3-нитропиридин-2-амин

30 Раствор 2-хлор-5-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-3-нитропиридина (250,0 мг, 0,71 ммоль, 1,0 экв.) и NH₃/MeOH (2,04 мл, 14,26 ммоль, 20,0 экв.) перемешивали при 75°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (150,0 мг, 0,45 ммоль,

выход 58%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 331,8, [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Г: 5-Фтор-6-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)пиридин-2,3-диамин

5 В раствор 5-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-3-нитропиридин-2-амина (770 мг, 2,32 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (10 мл) добавляли Pd/C (50,0 мг, 10%) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью H₂ несколько раз. Смесь перемешивали под давлением баллона H₂ в течение 2 ч. при 20°C. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре 10 промывали с помощью MeOH (10 мл x 5). Объединенные фильтраты концентрировали до сухости с получением указанного в заголовке соединения (600,0 мг, выход 65%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 302,2, [M+H]⁺, ИЭР пол.

15 Шаг Д: 6-Фтор-5-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ол

В раствор 5-фтор-6-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]пиридин-2,3-диамина (600,0 мг, 1,99 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли КДИ (580,8 мг, 3,59 ммоль, 1,8 экв.), и смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Реакционную 20 смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир:этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, выход 75%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 328,1, [M+H]⁺, ИЭР пол.

25 Шаг Е: 2-Хлор-6-фтор-5-(2-метокси-4-(трифторметил)фенил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин

Смесь 6-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-ола (500 мг, 1,53 ммоль, 1,0 экв.) и POCl₃ (9,37 г, 61,12 ммоль, 40,0 экв.) перемешивали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали 30 под вакуумом с получением остатка, который очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир : этилацетат = от 1:0 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 346,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Ж: N-[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]-6-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин 2,2,2-трифторуксусная кислота

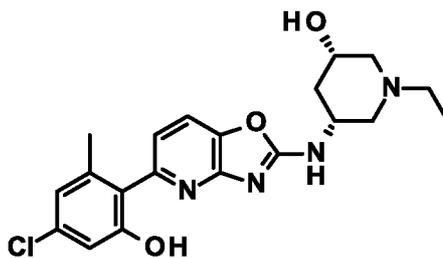
5 Раствор 2-хлор-6-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметил)фенил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (150,0 мг, 0,43 ммоль, 1,0 экв.) и (3R)-1-этилпиперидин-3-амин (556,38 мг, 4,34 ммоль, 10,0 экв.), ДИЭА (111,95 мг, 0,87 ммоль, 2,0 экв.) в NMP (3 мл) перемешивали при 130°C в течение 32 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь непосредственно концентрировали под пониженным давлением с получением остатка, который очищали на автоматической системе для флэш-хроматографии (АЦН-0,1% ТФК) с получением указанного в заголовке соединения (85,0 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 438,2 [M+H]⁺, ИЭР пол.

15 Шаг И: 2-[2-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]-6-фтор-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенол

В раствор N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]-6-фтор-5-[2-метокси-4-(трифторметил)-фенил]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-2-амин 2,2,2-трифторуксусной кислоты (85,0 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) по каплям добавляли VBr₃ (0,4 г, 3,08 ммоль, 20 экв.) в атмосфере N₂ при -60°C, а затем смесь перемешивали при 20 25°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью MeOH (20 мл) при -60°C. Затем смесь гасили водн. раствором аммиака (до pH~8). Осадок отфильтровывали и фильтрат концентрировали под вакуумом с получением остатка, который очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией (АЦН-0,1% NH₃·H₂O) с получением указанного в заголовке соединения (15,5 мг, выход 23%) в 25 виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 424,2, [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 134:

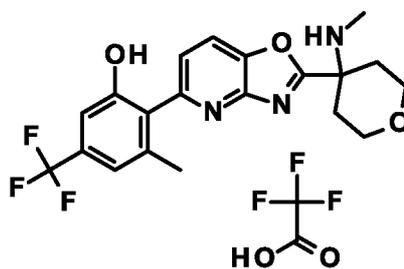
(3S,5R)-5-[[5-(4-Хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-этилпиперидин-3-ол



Указанное в заголовке соединение получали в виде грязно-белого аморфного высушенного сублимацией твердого вещества, используя химию, подобную описанной в примере **28** (шаг 4), начиная с (3*S*,5*R*)-5-[(5-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)амино]-1-этил-пиперидин-3-ола (пример 28, шаг 3) и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (CAS №1207961-50-9). ЖХ-МС: *m/z* 401,1; 403,1 (изотопы Cl) [M-H]⁻, ИЭР отр.

Пример 135:

3-Метил-2-[2-[4-(метиламино)тетрагидропиран-4-ил]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусная кислота



Шаг А: *трет*-Бутил-(4-(((6-бром-3-гидроксипиридин-2-ил)карбамоил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат

В раствор ДИЭА (1,05 г, 8,15 ммоль, 2,0 экв.), 4-(((*трет*-бутоксикарбонил)амино)тетрагидро-2*H*-пиран-4-карбоновой кислоты (1,00 г, 4,08 ммоль, 1,0 экв.), НОВт (825,6 мг, 6,12 ммоль, 1,5 экв.) и EDCI (1,22 г, 6,12 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли 2-амино-6-бромпиридин-3-ол (770,6 мг, 4,08 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. Смесь гасили ледяной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (40 мл x 3), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 5:1 до 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, выход 47%) в виде розового твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 418,0, [M+2+H]⁺ (изотоп Br), ИЭР пол.

Шаг В: *трет*-Бутил-(4-(5-бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)карбамат

В раствор ДИАД (194,3 мг, 0,96 ммоль, 2,0 экв.) и PPh₃ (252 мг, 0,96 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли *трет*-бутил-(4-(((6-бром-3-гидроксипиридин-2-

ил)карбамоил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата (200,0 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.), и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 12 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь гасили добавлением воды (10 мл), экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3), промывали солевым раствором (30 мл x 2), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением. Остаток очищали колоночной хроматографией (C18, 0,1% ТФК в воде-MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (60,0 мг, выход 31%) в виде розового твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 400,0, [M+2+H]⁺ (изотоп Br), ИЭР пол.

10

Шаг В: трет-Бутил-(4-(5-бромоксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)(метил)карбамат

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В смеси трет-бутил-(4-(5-бромоксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата (150,0 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли *t*-BuOK/ТГФ (0,56 мл, 0,56 ммоль, 1,5 экв.), с последующим добавлением MeI (53,1 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 25°C в течение 12 ч. и затем концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (100,0 мг, 0,24 ммоль, выход 64%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: м/з 414,0, [M+2+H]⁺ (изотоп Br), ИЭР пол.

20

Шаг Г: 4-(5-Бромоксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-N-метилтетрагидро-2H-пиран-4-амин

Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В смесь трет-бутил-(4-(5-бромоксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)(метил)карбамата (80,0 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФК (44,24 мг, 0,39 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч., затем концентрировали под пониженным давлением с получением указанного в заголовке соединения (80,0 мг, выход 97%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 312,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

30

Шаг Д: 3-Метил-2-[2-[4-(метиламино)тетрагидропиран-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусная кислота

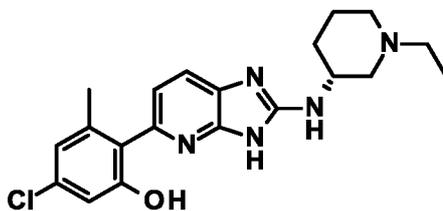
Прибор сушили путем нагревания струйной воздушной сушилкой под вакуумом. В растворе 4-(5-бромоксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)-N-метилтетрагидро-

35

2Н-пиран-4-амин 2,2,2 трифторуксусной кислоты (70,0 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.), [2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]бороновой кислоты (54,19 мг, 0,25 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) добавляли K₂CO₃ (68,0 мг, 0,49 ммоль, 3,0 экв.), затем Pd(dppf)Cl₂ (18,0 мг, 0,02 ммоль, 0,15 экв.) добавляли в смесь при 25°C. Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. в атмосфере азота. После охлаждения до температуры окружающей среды реакцию смесь разводили с помощью MeOH (5 мл) и очищали колоночной хроматографией C18 (0,1% ТФК вода-MeCN) и повторно очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C₁₈ 150 x 25 мм x 10 мкм; условие: вода (ТФК)-CAN; Начальное значение V: 25; конечное значение V: 55; Время градиента (мин.): 11; 100%V, Время удержания (мин.): 2; Расход (мл/мин.): 25) с получением указанного в заголовке соединения (4,86 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 408,1 [M+H]⁺, ИЭР пол.

15 **Пример 136:**

5-Хлор-2-[2-[(3*R*)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенола



20 Шаг А: (5-Бром-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-[(3*R*)-1-этил-3-пиперидил]амин

В смесь [(3*R*)-1-этил-3-пиперидил]амин дигидрохлорид (259,6 мг, 1,29 ммоль, 3,0 экв.) в *N*-метил-2-пирролидиноне (1 мл) добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (500,36 мг, 676 мкл, 3,87 ммоль, 9,0 экв.). После перемешивания в течение 10 мин. при температуре окружающей среды 5-бром-2-хлор-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин (CAS №1260669-88-2, 100 мг, 0,430 ммоль, 1,0 экв.) добавляли. Реакционную смесь перемешивали при 120°C на масляной бане в течение 16 ч. Затем еще [(3*R*)-1-этил-3-пиперидил]амин дигидрохлорида (259,6 мг, 1,29 ммоль, 3,0 экв.) добавляли и перемешивание продолжали при 150°C в течение 24 ч. Реакционную смесь гасили водой (1 мл) и экстрагировали с помощью ТБМЭ (2 x 30 мл). Органические слои промывали водой (30 мл) и солевым

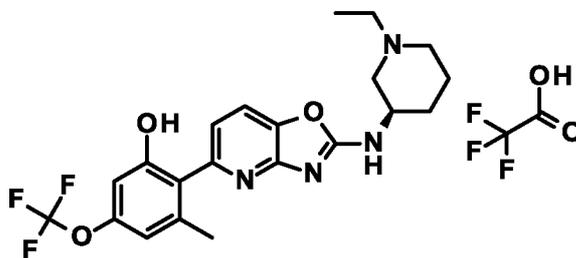
раствором (30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией (силикагель, 0-80% ДХМ/MeOH/NH₄OH 110:10:1 в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (96 мг, 63%) в виде светло-коричневой пены. ЖХ-МС: м/з 324,1; 326,1 (изотопы Br) [M+H]⁺, ИЭР пол.

Шаг Б: 5-Хлор-2-[2-[[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амино]-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метилфенола

Указанное в заголовке соединение получали в виде светло-коричневой пены (48 мг, 40%), используя химию, подобную описанной в примере **18** (шаг 3), начиная с (5-бром-1*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)-[*(3R)*-1-этил-3-пиперидил]амина и (4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (CAS №1207961-50-9). ЖХ-МС: м/з 386,2; 388,3 (изотопы Cl) [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 137:

2-[2-[[*(3R)*-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметокси)фенола 2,2,2-трифторуксусная кислота



Шаг А: 3-Метил-5-(трифторметокси)анилин

Смесь 3-бром-5-(трифторметокси)анилина (6,8 г, 26,56 ммоль, 1,0 экв.), триметилбороксин (11,38 мл, 39,84 ммоль, 1,5 экв.) и K₂CO₃ (7,33 г, 53,12 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (400 мл) и воде (80 мл) дегазировали и продували азотом трижды и Pd(dppf)Cl₂ (0,97 г, 1,33 ммоль, 0,05 экв.) добавляли в смесь. Смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч. Затем смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением и неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = от 100:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (5,0 г, выход 98%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (CDCl₃,

400 МГц) δ [частей на миллион]: 6,42 (с., 1H), 6,41 (с., 1H), 6,34 (с., 1H), 2,26 (с., 3H).

Шаг Б: 3-Метил-5-(трифторметокси)фенол

5 В смеси 3-метил-5-(трифторметокси)анилина (5,0 г, 26,2 ммоль, 1,0 экв.) в H_2SO_4 (10 мл)/воде (10 мл) добавляли NaNO_2 (3,61 г, 52,3 ммоль, 2,0 экв.) и продували азотом трижды. Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Затем смесь выливали в воду (200 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл x 3).
10 Объединенные органические слои промывали солевым раствором (200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали под пониженным давлением и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = от 100:1 до 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, выход 23%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ [частей на миллион]: 6,62 (с., 1H), 6,58 (с., 1H), 6,53 (с., 1H), 2,32 (с.,
15 3H). ЖХ-МС: m/z 191,0, $[\text{M}-\text{H}]^-$, ИЭР отр.

Шаг В: 2,6-Дийод-3-метил-5-(трифторметокси)фенол

В смесь 3-метил-5-(трифторметокси)фенола (1,40 г, 7,29 ммоль, 1,00 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли NaN (583 мг, 14,6 ммоль, 2,0 экв., 60%) при 25°C в
20 атмосфере азота, перемешивали в течение 30 мин., затем йод (1849,4 мг, 7,29 ммоль, 1,0 экв.) добавляли и перемешивали в течение 15,5 ч. при 25°C. Смесь выливали в водн. 1н HCl (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при
25 пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (силикагель, петролейный эфир:этилацетат = от 100:1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (2,0 г, выход 62%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: m/z 442,8, $[\text{M}-\text{H}]^-$, ИЭР отр.

30 Шаг Г: 2-Йод-3-метил-5-(трифторметокси)фенол

В растворе бензил-*N*-[(3*R*)-1-этил-3-пиперидил]карбамата (10,0 г, 38,12 ммоль, 1 экв.) в метаноле (100 мл) добавляли Pd/C (100 мг, 10%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью H_2 несколько раз. Смесь перемешивали под давлением баллона H_2 при 20°C в течение 2 ч. Суспензию
35 фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (100 мл x 5).

Объединенные фильтраты концентрировали до сухости с получением указанного в заголовке соединения (1400,0 мг, выход 31%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 316,9, [М-Н]⁺, ИЭР отр.

5 Шаг Д: 1-(Бензилокси)-2-йод-3-метил-5-(трифторметокси)бензол

В раствор 2-йод-3-метил-5-(трифторметокси)фенола (1,4 г, 1,36 ммоль, 1,0 экв.), K₂CO₃ (376,6 мг, 2,73 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФ (20 мл) добавляли VnBr (350,11 мг, 2,05 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере азота. Затем смесь перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением 1н HCl (10 мл), поддерживая
10 внутреннюю температуру < 15°C. Слои разделяли и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали под вакуумом, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = от 100:1 до 10/1) с получением указанного в
15 заголовке соединения (300 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 7,53-7,51 (м., 2H), 7,37-7,32 (м., 3H), 6,71 (с., 1H), 6,68 (с., 1H), 5,17 (с., 2H), 2,49 (с., 3H).

20 Шаг Е: 2-(2-(Бензилокси)-6-метил-4-(трифторметокси)фенил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

В смесь *n*BuLi (0,53 мл, 1,32 ммоль, 1,8 экв.) и 1-бензилокси-2-йод-3-метил-5-(трифторметокси)бензола (300,0 мг, 0,74 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли по каплям 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (205,14 мг, 1,1 ммоль, 1,5 экв.) в атмосфере азота и перемешивание продолжали
25 при -70°C в течение 30 мин. Смесь выливали в насыщ. водн. раствор NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с силикагелем (петролейный эфир :
30 этилацетат = от 100:1 до 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (110,0 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 7,48-7,46 (м., 2H), 7,37-7,32 (м., 3H), 6,88 (с., 1H), 6,74 (с., 1H), 5,02 (с., 2H), 2,34 (с., 3H), 1,27 (с., 12H).

Шаг Ж: 3-Метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметокси)фенол

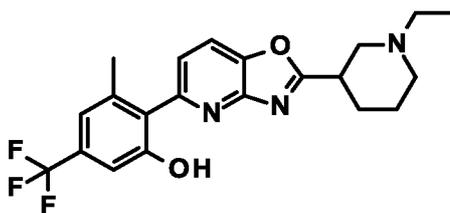
В раствор 2-[2-бензилокси-6-метил-4-(трифторметокси)фенил]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (100 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в EtOAc (2 мл)/метанол (2 мл) добавляли Pd/C (10,0 мг, 10%) в атмосфере азота. Суспензию дегазировали под вакуумом и продували с помощью H₂ несколько раз. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ при 20°C в течение 2 ч. Суспензию фильтровали и осадок на фильтре промывали с помощью MeOH (10 мл x 5). Объединенные фильтраты концентрировали до сухости с получением указанного в заголовке соединения (60,0 мг, 0,19 ммоль, выход 77%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 6,54 (с., 1H), 6,48 (с., 1H), 2,43 (с., 3H), 1,38 (с., 12H).

Шаг И: 2-[2-[[[(3R)-1-Этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметокси)фенола 2,2,2-трифторуксусная кислота

В смесь 3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5-(трифторметокси)фенола (20,0 мг, 0,06 ммоль, 1,0 экв.), 5-бром-N-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-амин 2,2,2-трифторуксусной кислоты (пример 21, шаг И) (33,1 мг, 0,08 ммоль, 1,2 экв.) и K₂CO₃ (34,7 мг, 0,25 ммоль, 4,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл)/воде (0,2 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (2,3 мг, 0,0 ммоль, 0,05 экв.) в атмосфере азота и перемешивание продолжали при 95°C в течение 2 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% ТФК в воде/MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (12,3 мг, выход 35%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: m/z 437,1, [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 138:

2-[2-(1-Этил-3-пиперидил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенол



30

Шаг А: 5-Бром-2-(1-этилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин

Смесь 2-амино-6-бромпиридин-3-ола (100 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.) и 1-этилпиперидин-3-карбоновой кислоты (83,2 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.) в ППА (1,0 мл) перемешивали при 150°C в течение 4 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды, реакционную смесь разводили ледяной водой (150 мл), затем обрабатывали насыщенным карбонатом натрия, чтобы довести до рН приблизительно 10, и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (колонка: Waters Xbridge 150 x 25 мм x 5 мкм, Условие: вода (гидроксид аммония об/об.)-АЦН, Начальное значение В: 5, Конечное значение В: 35, Время градиента (мин.): 9, 100%B, Время удержания (мин.): 2, Расход (мл/мин.): 25) с получением указанное в заголовке соединение (10 мг, выход 5%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: м/з 312,0 [M+2+H]⁺ (изотопы Вг), ИЭР пол.

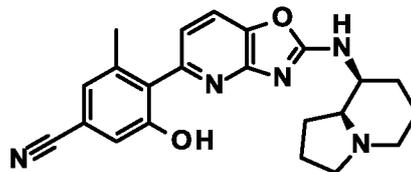
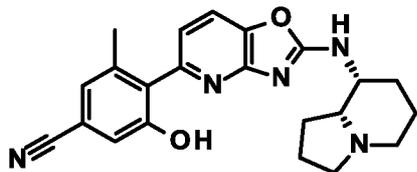
Шаг Б: 2-[2-(1-Этил-3-пиперидил)оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)-фенол

В раствор 5-бром-2-(1-этилпиперидин-3-ил)оксазоло[4,5-*b*]пиридина (10,0 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (1 мл) и воде (0,2 мл) добавляли (2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)бориновой кислоты (14,2 мг, 0,06 ммоль, 2,0 экв.), Na₂CO₃ (10,3 мг, 0,1 ммоль, 3,0 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (4,72 мг, 0,01 ммоль, 0,2 экв.). Вышеуказанную реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. в атмосфере азота. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали колоночной хроматографией (C₁₈, 0,1% NH₃·H₂O в воде-MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (7,97 мг, выход 60%) в виде желтого масла. ЖХ-МС: м/з 406,0 [M+H]⁺, ИЭР пол.

Пример 139а и 139б:

4-[2-[[*(8S,8aS)*-1,2,3,5,6,7,8,8а-Октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил или 4-[2-[[*(8R,8aR)*-1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил и 4-[2-[[*(8R,8aR)*-1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-

3-гидрокси-5-метилбензонитрил или **4-[2-[[*(8S,8aS)*-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил**



5 Шаг А: *N*-[*rel*-(*8R,8aR*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-Октагидроиндолизин-8-ил]-5-бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амин

В смесь коммерчески доступного *rel*-(*8R,8aR*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-амина дигидрохлорида (603 мг, 2,83 ммоль, 1,1 экв.), ДИЭА (1,66 г, 12,9 ммоль, 5,0 экв.) в ДМФ (10 мл) добавляли 5-бром-2-хлороксазоло[4,5-*b*]пиридин (600 мг, 2,57 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивали в течение 2 ч. при 25°C. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (вода (0,1% ТФК)-MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, выход 81%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 339,1, [M+H]⁺ ИЭР пол.

15 Шаг Б: 3-Гидрокси-5-метил-4-[2-[[*rel*-(*8R,8aR*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]бензонитрил

В смеси (4-циано-2-гидрокси-6-метилфенил)бороновой кислоты (*пример 25, шаг Г*) (661,3 мг, 3,74 ммоль, 1,8 экв.), CsF (1,26 г, 8,3 ммоль, 4,0 экв.), *N*-[*rel*-(*8R,8aR*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]-5-бромоксазоло[4,5-*b*]пиридин-2-амина (700 мг, 2,08 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл)/воде (4 мл) добавляли XPhos Pd G3 (175,9 мг, 0,21 ммоль, 0,1 экв.) и перемешивали в течение 2 ч. при 95°C. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии (вода (0,1% ТФК)-MeCN) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, выход 49%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: *m/z* 390,2 [M+H]⁺ ИЭР пол.

30 Шаг В: 4-[2-[[*(8S,8aS)*-1,2,3,5,6,7,8,8a-Октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил или 4-[2-[[*(8R,8aR)*-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил и 4-[2-[[*(8R,8aR)*-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-

метилбензонитрил или 4-[2-[[*(8S,8aS)*-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло-[4,5-*b*]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрил

Указанные в заголовке соединения получали после хирального разделения вышеуказанного 3-гидрокси-5-метил-4-[2-[[*рел*-(*8R,8aR*)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-*b*]пиридин-5-ил]бензонитрила (400 мг, 1,03 ммоль, 1,0 экв.) путем разделения с помощью СФХ. (Прибор: ACSWH-PREP-SFC-C, Метод колонка: DAICEL CHIRALPAK IC (250 мм x 30 мм x 10 мкм). Энантиомер 1 (**139a**): (111,4 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 7,66 (д., 1H), 7,13 (с., 1H), 7,03 (с., 1H), 6,99 (д., 1H), 3,77-3,67 (м., 1H), 3,15-3,05 (м., 2H), 2,32-2,18 (м., 2H), 2,14-2,12 (м., 3H), 2,10-2,09 (м., 1H), 2,08-2,02 (м., 2H), 1,86-1,66 (м., 5H), 1,45-1,31 (м., 1H). ЖХ-МС: м/з 390,4, (M+H)⁺ (ИЭР+) и энантиомер 2 (**139b**) (112,3 мг, выход 28%) в виде белого твердого вещества. ¹H-ЯМР (CD₃OD, 400 МГц) δ [частей на миллион]: 7,67 (д., 1H), 7,13 (с., 1H), 7,03 (с., 1H), 6,98 (д., 1H), 3,77-3,67 (м., 1H), 3,15-3,05 (м., 2H), 2,32-2,18 (м., 2H), 2,14-2,12 (м., 3H), 2,10-2,09 (м., 1H), 2,08-2,02 (м., 2H), 1,86-1,66 (м., 5H), 1,45-1,31 (м., 1H). ЖХ-МС: м/з 390,3 [M+H]⁺ ИЭР пол.

Пример А

Соединение формулы I можно применять известным способом в качестве активного ингредиента для получения таблеток следующего состава:

На таблетку

Активный ингредиент	200 мг
Микрокристаллическая целлюлоза	155 мг
Кукурузный крахмал	25 мг
Тальк	25 мг
Гидроксипропилметилцеллюлоза	<u>20 мг</u>
	425 мг

Пример Б

Соединение формулы I можно применять известным способом в качестве активного ингредиента для получения капсул следующей композиции:

На капсулу

Активный ингредиент	100,0 мг
Кукурузный крахмал	20,0 мг
Лактоза	95,0 мг

323

Тальк

4,5 мг

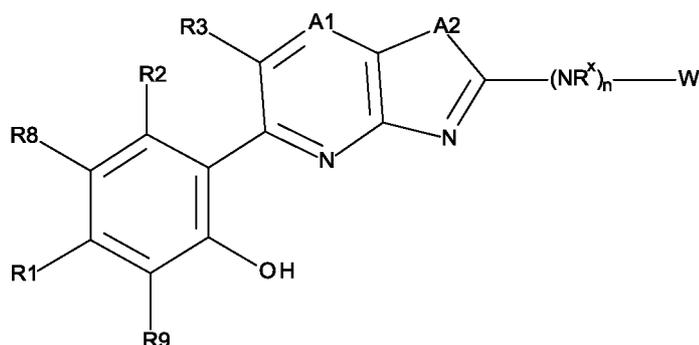
Стеарат магния

0,5 мг

220,0 мг

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединения формулы Iв



Iв,

где

- 5 A^1 представляет собой $-N-$ или $-CR^{10}-$;
- A^2 представляет собой $-O-$, $-NH-$, $-NCH_3-$ или $-S-$;
- R^1 представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, циано, алкокси, циклоалкил или алкилсульфонил;
- R^9 представляет собой H, алкил, галоген или циано;
- 10 или R^1 и R^9 образуют 4-6-членный циклоалкил или гетероцикл, содержащий один гетероатом O;
- R^2 представляет собой H, галоген, алкил, циано, галогеналкокси, галогеналкил, алкокси, алкоксиалкил или гидроксиалкил, и R^3 представляет собой H, галоген или алкил, где по меньшей мере один из R^2 и R^3 не представляет собой
- 15 H;
- R^8 представляет собой H или галоген;
- R^{10} выбран из H, алкила, ацетила, алкиламино, диалкиламино, гидроксиалкила, гидроксиалкилалкила, циано, галогена, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси и $NR'R''$, где R' и R'' независимо выбраны из H и алкила, или R' и
- 20 R'' , и атом N, к которому они присоединены, образуют или 4-6-членный N-содержащий гетероцикл, необязательно замещенный $-OH$, или 5-членное лактамное кольцо;
- n может быть равным 0 или 1;
- R^x представляет собой H, алкил, алкоксиалкил или гидроксиалкил;
- 25 W выбран из
- 4-10-членного гетероцикла, содержащего до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где максимальное число гетероатомов O равно 1, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо, $-OH$, галогена, алкила, алкоксиалкила, алкиламино, диалкиламиноалкила,

- гидроксиалкила, циано, галогеналкила, сложного алкилового эфира, алкилсульфона, циклоалкила, гетероцикла, содержащего один гетероатом О, циклоалкила, замещенного -ОН, циклоалкил-СН₂-, замещенного -ОН, 6-членного гетероарила, замещенного алкокси, и 5-членного гетероарила с 2 гетероатомами N,
- 5 4-6-членного гетероцикл-СН₂-, содержащего до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и О, где максимальное число гетероатомов О равно 1, обязательно замещенного алкилом,
- 3-6-членного циклоалкила, обязательно замещенного 1-2 заместителями, независимо выбранными из -ОН, алкиламино и диалкиламино,
- 10 4-членного циклоалкил-СН₂-, обязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из -ОН и алкила, и
- 5-членного гетероарил-СН₂-, содержащего 2 гетероатома N; и фармацевтически приемлемые соли.
- 15 2. Соединение по п. 1, где А² представляет собой -О- или -NH-.
3. Соединение по любому из пп. 1-2, где А² представляет собой -О-.
4. Соединение по любому из пп. 1-3, где
- 20 R¹ представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси, циано, алкокси, циклоалкил или алкилсульфонил;
- R⁹ представляет собой H, алкил, галоген или циано;
- или R¹ и R⁹ образуют 5-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом О.
- 25 5. Соединение по любому из пп. 1-4, где
- R¹ представляет собой галоген, алкил, галогеналкил или циано;
- R⁹ представляет собой H;
- или R¹ и R⁹ образуют 5-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом
- 30 О.
6. Соединение по любому из пп. 1-5, где R¹ представляет собой галоген или циано, и R⁹ представляет собой H.

7. Соединение по любому из пп. 1-6, где R^2 представляет собой алкил или алкоксиалкил, и R^3 представляет собой H.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где R^8 представляет собой H.

5

9. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^{10} выбран из H, алкила, ацетила, алкиламино, диалкиламино, гидроксиалкила, гидроксиалкилалкила, циано, алкокси и $NR'R''$, где R' и R'' , и атом N, к которому они присоединены, образуют или 4-5-членный N-содержащий гетероцикл, необязательно замещенный -ОН, или 5-членное лактамное кольцо.

10

10. Соединение по любому из пп. 1-9, где R^{10} выбран из H, циано и алкокси.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^{10} представляет собой H.

15

12. Соединение по любому из пп. 1-11, где R^X представляет собой H, алкоксиалкил или гидроксиалкил.

13. Соединение по любому из пп. 1-12, где R^X представляет собой H.

20

14. Соединение по любому из пп. 1-13, где W выбран из

4-10-членного гетероцикла, содержащего до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где максимальное число гетероатомов O равно 1, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо, -ОН, галогена, алкила, алкоксиалкила, алкиламино, диалкиламиноалкила, гидроксиалкила, галогеналкила, 4-членного циклоалкила, 4-членного гетероцикла, содержащего 1 гетероатом O, 4-членного циклоалкила, замещенного -ОН, и 4-членного циклоалкил- CH_2 -, замещенного -ОН,

25

4-6-членного гетероцикл- CH_2 -, содержащего до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где максимальное число гетероатомов O равно 1, необязательно замещенного алкилом,

30

3-6-членного циклоалкила, необязательно замещенного -ОН, алкиламино или диалкиламино,

4-членного циклоалкил- CH_2 -, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из -ОН и алкила, и

35

5-членного гетероарил-CH₂-, содержащего 2 гетероатома N.

15. Соединение по любому из пп. 1-14, где W выбран из

5 6-9-членного гетероцикла, содержащего до 3 гетероатомов, независимо
выбранных из N и O, где максимальное число гетероатомов O равно 1,
необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо, -ОН,
галогена, алкила и гидроксильного алкила,

6-членного гетероцикла-CH₂-, содержащего один гетероатом N, замещенный
алкилом, и

10 5-членного циклоалкила, замещенного диалкиламином.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, где W представляет собой 6-членный
гетероцикл, содержащий один гетероатом N, необязательно замещенный или
алкилом, или оксо, или как алкилом, так и -ОН.

15

17. Соединение по п. 1, где

A¹ представляет собой -N- или -CR¹⁰-;

A² представляет собой -O- или -NH-;

20 R¹ представляет собой H, галоген, алкил, галогеналкил, галогеналкокси,
циано, алкокси, циклоалкил или алкилсульфонил;

R⁹ представляет собой H, алкил, галоген или циано;

или R¹ и R⁹ образуют 5-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом
O;

25 R² представляет собой H, галоген, алкил, циано, галогеналкокси,
галогеналкил, алкокси, алкоксиалкил или гидроксильный алкил, и R³ представляет собой
H, галоген или алкил, где по меньшей мере один из R² и R³ не представляет собой
H;

R⁸ представляет собой H или галоген;

30 R¹⁰ выбран из H, алкила, ацетилалкиламином, диалкиламином, гидроксильного алкила,
гидроксильного алкилалкила, циано, алкокси и NR'R'', где R' и R'', и атом N, к которому
они присоединены, образуют или 4-5-членный N-содержащий гетероцикл,
необязательно замещенный -ОН, или 5-членное лактамное кольцо;

n может быть равным 0 или 1;

R^x представляет собой H, алкоксиалкил или гидроксильный алкил;

35 W выбран из

4-10-членного гетероцикла, содержащего до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где максимальное число гетероатомов O равно 1, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо, -ОН, галогена, алкила, алкоксиалкила, алкиламино, диалкиламиноалкила, гидроксилалкила, галогеналкила, 4-членного циклоалкила, 4-членного гетероцикла, содержащего один гетероатом O, 4-членного циклоалкила, замещенного -ОН, и 4-членного циклоалкил-CH₂-, замещенного -ОН,

4-6-членного гетероцикл-CH₂-, содержащего до 2 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где максимальное число гетероатомов O равно 1, необязательно замещенного алкилом,

3-6-членного циклоалкила, необязательно замещенного -ОН, алкиламино или диалкиламино,

4-членного циклоалкил-CH₂-, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из -ОН и алкила, и

5-членного гетероарил-CH₂-, содержащего 2 гетероатома N; и фармацевтически приемлемые соли.

18. Соединение по п. 1, где

A¹ представляет собой -N- или -CR¹⁰-;

A² представляет собой -O-;

R¹ представляет собой галоген, алкил, галогеналкил или циано;

R⁹ представляет собой H;

или R¹ и R⁹ образуют 5-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом O;

R² представляет собой алкил или алкоксиалкил, и R³ представляет собой H;

R⁸ представляет собой H;

R¹⁰ выбран из H, циано и алкокси;

n может быть равным 0 или 1;

R^x представляет собой H;

W выбран из

6-9-членного гетероцикла, содержащего до 3 гетероатомов, независимо выбранных из N и O, где максимальное число гетероатомов O равно 1, необязательно замещенного 1 или 2 заместителями, выбранными из оксо, -ОН, галогена, алкила и гидроксилалкила,

6-членного гетероцикл-CH₂-, содержащего один гетероатом N, замещенный алкилом, и

5-членного циклоалкила, замещенного диалкиламино;
и фармацевтически приемлемые соли.

5

19. Соединение по п. 1, где

A¹ представляет собой -N- или -CR¹⁰-;

A² представляет собой -O-;

R¹ представляет собой галоген или циано;

10 R⁹ представляет собой H;

R² представляет собой алкил или алкоксиалкил, и R³ представляет собой H;

R⁸ представляет собой H;

R¹⁰ представляет собой H;

n может быть равным 0 или 1;

15 R^x представляет собой H;

W представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом N, необязательно замещенный или алкилом, или оксо, или как алкилом, так и -ОН;
и фармацевтически приемлемые соли.

20 20. Соединение по п. 1, выбранное из:

(рац)-2-[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

(рац)-2-[2-[3-[(диметиламино)метил]морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

25 2-[2-[(3R или 3S)-3-[(диметиламино)метил]морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

2-[2-[(3S или 3R)-3-[(диметиламино)метил]морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

30 (рац)-1-[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-3-ола;

(3R или 3S)-1-[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-3-ола;

(3S или 3R)-1-[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-3-ола;

- 3-метил-2-(2-морфолинооксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;
 (рац)-[2-[2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 5 3-метил-2-(2-пиперазин-1-илоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;
 3-метил-2-[2-[[3-(метиламино)циклогексил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;
 3-метил-2-(2-пиперазин-1-ил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-
- 10 (трифторметил)фенола;
 (рац)-5-(5-(2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)пиперидин-2-она;
 (рац)-3-метил-2-[2-[3-(метиламино)-1-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 15 (рац)-3-метил-2-[2-(тетрагидропиран-3-иламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;
 1-[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]азетидин-3-ола;
 2-[2-[(3-гидроксициклогексил)амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-
- 20 5-(трифторметил)фенола;
 2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
 3-метил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 25 (рац)-3-метил-2-(2-(1-метилпиперидин-2-ил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;
 (рац)-3-метил-2-(2-(пирролидин-2-ил)-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил)-5-(трифторметил)фенола;
 (рац)-2-[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-
- 30 метил-5-(трифторметил)фенола;
 2-[2-[[3R или 3S)-1-этил-3-пиперидил]амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
 2-[2-[[3S или 3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 35 и его фармацевтически приемлемые соли.

21. Соединение по п. 1, выбранное из:

5-хлор-2-[2-[[3R]-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

5 5-хлор-3-метил-2-[2-(6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

2-[2-[(3аS,7аR или 3аR,7аS)-6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола;

10 2-[2-[(3аR,7аS или 3аS,7аR)-6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола;

5-хлор-2-[2-[[3R]-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-6-фтор-3-метилфенола;

5-хлор-2-[2-[[3R]-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-6-фтор-3-метилфенола;

15 5-хлор-2-[2-[[3R]-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-4-фтор-3-метилфенола;

5-хлор-2-[2-[[3R]-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-4-фтор-3-метилфенола;

20 5-хлор-2-[2-[[3R]-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидроксибензонитрила;

5-хлор-2-[2-[[3R]-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-(метоксиметил)фенола;

5-хлор-2-[2-[[3R]-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-(метоксиметил)фенола;

25 4-[2-[[3R]-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

3-гидрокси-5-метил-4-[2-[[3R]-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрила;

30 4-[2-[(3аS,7аR или 3аR,7аS)-6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

4-[2-[(3аR,7аS или 3аS,7аR)-6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

- 4-[2-[[3R,5S)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 4-[2-[[3R,5S)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 5 4-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8а-октагидроиндолизин-8-иламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 3-(дифторметил)-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метокси-5-(трифторметил)фенола;
- 10 2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метокси-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метокси-5-(трифторметил)фенола;
- 15 2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метокси-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 20 3-метил-2-[7-метил-2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 3-метил-2-[7-метил-2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 25 5-метокси-3-метил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;
- 5-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-6-метилоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-2,3-дигидробензофуран-4-ола;
- 5-циклопропил-3-метил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;
- 30 и его фармацевтически приемлемые соли.
22. Соединение по п. 1, выбранное из:
- 2-[2-[(3аS,7аR)-6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола или 2-[2-
- 35

[(3aR,7aS)-6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

2-[2-[(3aR,7aS)-6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола или 2-[2-

5 [(3aS,7aR)-6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

(рац)-3-метил-2-[2-(тетрагидрофуран-3-иламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-3-метил-2-[2-[[рац-(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

2-[2-[[8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола или 2-[2-[[8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола;

15 2-[2-[[8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола или 2-[2-[[8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола;

5-хлор-3-метил-2-[2-(6-метил-3,4a,5,7,8,8a-гексагидро-2H-пиридо[4,3-b][1,4]оксазин-4-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

2-[2-(2-азабицикло[2.1.1]гексан-1-илметиламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола дигидрохлорида;

5-хлор-3-метил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

25 2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-фтор-3-метилфенола;

5-хлор-3-метил-2-[2-[[3R)-1-пропил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

5-хлор-2-[2-[[3R)-1-циклобутил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

5-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-6-метил-2,3-дигидробензофуран-4-ола;

(3S,5R)-5-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-метилпиперидин-3-ола;

- 5-фтор-3-метил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;
- (3S,5R)-1-этил-5-[[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]пиперидин-3-ола;
- 5 2-[2-[[3R)-1-(2-гидроксиэтил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-фтор-5-(трифторметил)фенола;
- 5-хлор-2-[2-[[3R,5S)-1-этил-5-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 10 2-[2-[[1R,2R)-2-(диметиламино)циклопропил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 3-гидрокси-4-[2-[[3R,5S)-5-гидрокси-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-метилбензонитрила;
- 15 цис-2-[2-[(3-гидрокси-3-метилциклобутил)метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- транс-2-[2-[(3-гидрокси-3-метилциклобутил)метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 5-хлор-2-[2-[(1-этилазетидин-3-ил)метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 20 1-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)-2-[[рац-(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил]пирролидин-2-она;
- 2-[2-[[3R)-1-(3-гидроксициклобутил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 25 2-[2-(1,3,3а,4,6,6а-гексагидрофуоро[3,4-с]пиррол-5-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 5-хлор-3-метил-2-[2-[[3R)-1-(оксетан-3-ил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;
- 3-метил-2-[2-[рел-(4aR,7aR)-3,4а,5,6,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 30 2-[2-[(4aS,7aS)-3,4а,5,6,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[2-[(4aR,7aR)-3,4а,5,6,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 35

N-(1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-6-ил)-5-хлороксазоло[4,5-b]пиридин-2-амина;

3-метил-2-[2-[[2S]-1-метилазетидин-2-ил]метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола или 3-метил-2-[2-[[2R]-1-метилазетидин-2-ил]метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

3-метил-2-[2-[[2R]-1-метилазетидин-2-ил]метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола или 3-метил-2-[2-[[2S]-1-метилазетидин-2-ил]метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-

10 (трифторметил)фенола;

3-метил-2-[2-[(1-метилазетидин-2-ил)метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-2-[2-(1H-имидазол-5-илметиламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

15 (3RS,5R)-5-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-этилпиперидин-3-ола муравьиной кислоты;

3,6-диметил-2-[2-[[3R]-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

20 (3R,5R)-5-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-этилпиперидин-3-ола муравьиной кислоты;

4-[2-[[3R,5R)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

25 4-[2-[(3aS,7aR)-6-этил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила или 4-[2-[(3aR,7aS)-6-этил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

30 4-[2-[(3aR,7aS)-6-этил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила или 4-[2-[(3aS,7aR)-6-этил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она;

35 (5S)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она или (5R)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она;

- (5R)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она или (5S)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она;
- 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-(3,3-дифторпропил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 5-хлор-3-метил-2-[2-[[3R)-1-(3-гидроксициклобутил)метил]-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;
- 5-хлор-2-[2-(1H-имидазол-2-илметиламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 10 2-[2-[3-(гидроксиметил)-1-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[2-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[2-(1-этил-1,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 15 3-гидрокси-5-метил-4-[2-[рац транс-6-этил-2,3,4a,5,7,7a-гексагидропирроло[3,4-b][1,4]-оксазин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрила;
- 3-гидрокси-5-метил-4-[2-(7-метил-2,3,4,4a,5,6,8,8a-октагидро-1,7-нафтиридин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрила;
- 20 2-гидрокси-4-метил-3-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 5-хлор-3-метил-2-[2-[(1-метил-3-пиперидил)метил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;
- 25 метил-4-[(3R)-3-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидил]бутаноата;
- 3-гидрокси-4-[2-[[3R)-1-(2-гидроксиэтил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-метилбензонитрила;
- метил-3-[(3R)-3-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-пиперидил]пропаноата;
- 30 5-хлор-2-[2-[[6-(гидроксиметил)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 5-хлор-2-[2-[(4-изопропилморфолин-2-ил)метил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола муравьиной кислоты;

3-метил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-метилсульфонилфенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

5-хлор-2-[2-[2-метоксиэтил-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола муравьиной кислоты;

5 2-[2-[[3R)-1-этилазепан-3-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-2-[2-[(3-гидроксициклобутил)метиламино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

10 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-(2-гидроксиэтил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

5-хлор-3-(гидроксиметил)-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

5-хлор-2-[2-[[3R)-1-(3-гидроксипропил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

15 5-хлор-3-метил-2-[2-[[рац-(3R)-1-(2-гидроксипропил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

5-хлор-2-[2-[2-гидроксиэтил-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

20 5-хлор-2-[2-[[3S,4R)-1-этил-4-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

5-хлор-2-[2-[[3R,4S)-1-этил-4-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

(3S,5R)-5-[[5-[4-хлор-2-гидрокси-6-(метоксиметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-метилпиперидин-3-ола;

25 1-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил]азетидин-3-ола;

1-[5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]-2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-7-ил]этанона 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

30 2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-7-(метиламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-7-метоксиоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

- 2-[7-(1-гидрокси-1-метилэтил)-2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 2-[7-(1-гидроксиэтил)-2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 3-хлор-4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-гидроксibenзонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 4-[2-[[1R,2R)-2-(диметиламино)циклопентил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-(метоксиметил)бензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-7-метоксиоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 5-хлор-2-[2-[[1R,2R)-2-(диметиламино)циклопентил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-метилфенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-(трифторметокси)фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 3-гидрокси-5-метил-4-[2-[[2S)-2-гидрокси-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 2-[7-(диметиламино)-2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;
- 2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-7-карбонитрила;
- 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-[[рац транс-2-гидроксициклобутил]метил]-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола или 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-[[рац цис-2-гидроксициклобутил]метил]-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-[[рац транс-2-гидроксициклобутил]метил]-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола или 5-хлор-2-[2-

- [[[(3R)-1-[[рац цис-2-гидроксициклобутил]метил]-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидроксибензонитрила;
- 5 3-метил-2-[2-[(2-метил-2-азабицикло[2.2.2]октан-4-ил)амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 5-(дифторметил)-3-метил-2-[2-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;
- 5-(дифторметил)-2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 10 5-(дифторметил)-2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3,5-диметилфенола;
- 15 3-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-этилпиперидин-4-ола;
- 2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;
- 5-фтор-2-[2-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 20 5-хлор-2-[6-хлор-2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;
- 3,5-диметил-2-[2-[[[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 25 3-хлор-2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-фторфенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 5-(дифторметокси)-2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 2-[2-[(1-этилпирролидин-3-ил)амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-
- 30 5-(трифторметил)фенола;
- 3,5-дихлор-2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;
- 2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-6-фтор-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;

(3S,5R)-5-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-этилпиперидин-3-ола;

3-метил-2-[2-[4-(метиламино)тетрагидропиран-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

5 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметокси)фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

10 2-[2-(1-этил-3-пиперидил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

4-[2-[[8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила или 4-[2-[[8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

15 4-[2-[[8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила или 4-[2-[[8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

и его фармацевтически приемлемые соли.

20

23. Соединение по п. 1, выбранное из:

(рац)-5-(5-(2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил)пиперидин-2-она;

25 2-[2-[[3R или 3S)-1-этил-3-пиперидил]амино]-1H-имидазо[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

5-хлор-3-метил-2-[2-(6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

30 2-[2-[[3aR,7aS или 3aS,7aR)-6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола;

5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-6-фтор-3-метилфенола;

35 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-6-фтор-3-метилфенола;

- 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-4-фтор-3-метилфенола;
- 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-4-фтор-3-метилфенола;
- 5 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидроксибензонитрила;
- 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-(метоксиметил)фенола;
- 10 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-(метоксиметил)фенола;
- 4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 3-гидрокси-5-метил-4-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрила;
- 15 4-[2-[(3aR,7aS или 3aS,7aR)-6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 4-[2-[[3R,5S)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 20 4-[2-[[3R,5S)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 4-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-иламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;
- 2-[[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола];
- 25 2-[[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола];
- 3-метил-2-[7-метил-2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 30 3-метил-2-[7-метил-2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола;
- 5-метокси-3-метил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;
- 5-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-6-метилоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-2,3-дигидробензофуран-4-ола;
- 35

и его фармацевтически приемлемые соли.

24. Соединение по п. 1, выбранное из:

(рац)-5-(5-(2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил)оксазоло[4,5-

5 b]пиридин-2-ил)пиперидин-2-она;

5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

5-хлор-3-метил-2-[2-(6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

10 2-[2-[(3aR,7aS или 3aS,7aR)-6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола;

5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-6-фтор-3-метилфенола;

15 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-6-фтор-3-метилфенола;

5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-4-фтор-3-метилфенола;

5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-4-фтор-3-метилфенола;

20 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидроксибензонитрила;

5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-(метоксиметил)фенола;

25 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-(метоксиметил)фенола;

4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

3-гидрокси-5-метил-4-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрила;

30 4-[2-[(3aR,7aS или 3aS,7aR)-6-метил-3,3а,4,5,7,7а-гексагидро-2Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

4-[2-[[3R,5S)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

4-[2-[[3R,5S)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

4-[2-(1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-иламино)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

5 2-[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

2-[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

10 5-метокси-3-метил-2-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

и его фармацевтически приемлемые соли.

25. Соединение по п. 1, выбранное из:

15 5-хлор-2-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

5-хлор-3-метил-2-[2-(6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил)оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

2-[2-[(3aR,7aS или 3aS,7aR)-6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола;

20 4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

3-гидрокси-5-метил-4-[2-[[3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]бензонитрила;

25 4-[2-[(3aR,7aS или 3aS,7aR)-6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

4-[2-[[3R,5S)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

30 4-[2-[[3R,5S)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

2-[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

2-[2-[(1-этил-3-пиперидил)амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

35 и его фармацевтически приемлемые соли.

26. Соединение по п. 1, выбранное из:

5-хлор-2-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

5 4-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

4-[2-[(3aR,7aS или 3aS,7aR)-6-метил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

10 и его фармацевтически приемлемые соли.

27. Соединение по п. 1, выбранное из:

2-[2-[[[(8R,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола или 2-[2-[[[(8S,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-хлор-3-метилфенола;

5-[2-[[[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-6-метил-2,3-дигидробензофуран-4-ола;

20 (3S,5R)-5-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-метилпиперидин-3-ола;

3-гидрокси-4-[2-[[[(3R,5S)-5-гидрокси-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-метилбензонитрила;

3-метил-2-[2-[рел-(4aR,7aR)-3,4a,5,6,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-(трифторметил)фенола 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

(3R,5R)-5-[[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-этилпиперидин-3-ола муравьиной кислоты;

4-[2-[[[(3R,5R)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

30 4-[2-[(3aS,7aR)-6-этил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила или 4-[2-[[[(3aR,7aS)-6-этил-3,3a,4,5,7,7a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-ил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

(5R)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она или (5S)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она;

5-хлор-3-метил-2-[2-[(1-метил-3-пиперидил)метил]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

3-гидрокси-4-[2-[(3R)-1-(2-гидроксиэтил)-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-5-метилбензонитрила;

5-хлор-2-[2-[(3S,4R)-1-этил-4-фтор-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

10 (3S,5R)-5-[5-[4-хлор-2-гидрокси-6-(метоксиметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]амино]-1-метилпиперидин-3-ола;

2-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-7-метоксиоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метил-5-(трифторметил)фенола;

15 4-[2-[(1R,2R)-2-(диметиламино)циклопентил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

4-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

4-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-(метоксиметил)бензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

20 4-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-7-метоксиоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-5-[2-гидрокси-6-метил-4-(трифторметил)фенил]оксазоло[4,5-b]пиридин-7-карбонитрила;

25 5-(дифторметил)-3-метил-2-[2-[(3R)-1-метил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]фенола;

5-(дифторметил)-2-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-метилфенола;

2-[2-[(3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3,5-диметилфенола;

30 4-[2-[(8S,8aS)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила или 4-[2-[(8R,8aR)-1,2,3,5,6,7,8,8a-октагидроиндолизин-8-ил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

и его фармацевтически приемлемые соли.

28. Соединение по п. 1, выбранное из:

4-[2-[[3R,5R)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

(5R)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она или (5S)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она;

4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-(метоксиметил)бензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты; и его фармацевтически приемлемые соли.

29. Соединение по п. 1, выбранное из:

4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

соли муравьиной кислоты 4-[2-[[3R,5S)-1-этил-5-гидрокси-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила;

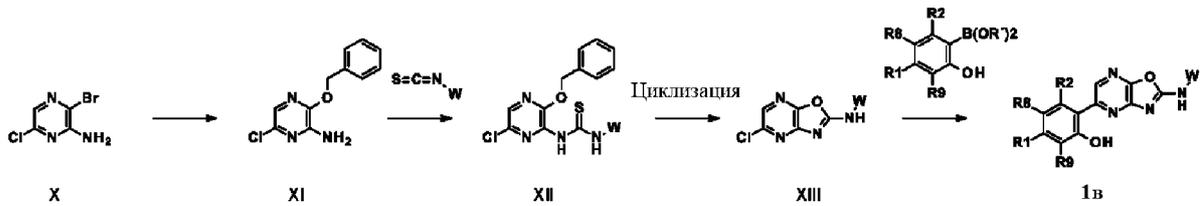
(5R)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она или (5S)-5-[5-(4-хлор-2-гидрокси-6-метилфенил)оксазоло[4,5-b]пиридин-2-ил]пиперидин-2-она;

4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиразин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]оксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-(метоксиметил)бензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты;

4-[2-[[3R)-1-этил-3-пиперидил]амино]-7-метоксиоксазоло[4,5-b]пиридин-5-ил]-3-гидрокси-5-метилбензонитрила 2,2,2-трифторуксусной кислоты; и его фармацевтически приемлемые соли.

30. Способ получения соединения по любому из пп. 1-29, включающий приведение реакции соединения формулы X с соединением формулы Iв согласно схеме ниже, где R¹, R², R³, R⁸, R⁹, R^X, n и W являются такими, как описано выше, A¹ представляет собой N, и A² представляет собой O.



31. Соединение по любому из пп. 1-29, произведенное в соответствии со способом по п. 30.

5 32. Соединение по любому из пп. 1-29 для применения в качестве терапевтически активного вещества.

33. Соединение по любому из пп. 1-29 для применения в лечении или предупреждении заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

10 34. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-29 и терапевтически инертный носитель.

35. Применение соединения по любому из пп. 1-29 для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, причем заболевание, нарушение или состояние реагирует на ингибирование NLRP3.

15 36. Соединение по любому из пп. 1-29 для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

37. Применение соединения по любому из пп. 1-29 для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из
20 бронхиальной астмы или ХОБЛ.

38. Применение соединения по любому из пп. 1-29 для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, выбранного из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

39. Способ ингибирования NLRP3, причем способ включает введение
25 эффективного количества соединения по любому из пп. 1-29 для ингибирования NLRP3.

40. Способ лечения или профилактики заболевания, нарушения или состояния, причем способ включает введение эффективного количества соединения по любому из пп. 1-29, при этом заболевание, нарушение или состояние выбрано из бронхиальной астмы или ХОБЛ.

5 41. Изобретение в соответствии с предыдущим описанием.