

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 025183

(13) B1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- |                                       |            |               |  |
|---------------------------------------|------------|---------------|--|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | 2016.11.30 | (51) Int. Cl. | C07D 413/04 (2006.01)<br>C07D 413/14 (2006.01)<br>C07D 417/14 (2006.01)<br>C07D 471/04 (2006.01)<br>C07D 487/04 (2006.01)<br>C07D 498/10 (2006.01)<br>C07D 513/04 (2006.01)<br>A61K 31/506 (2006.01)<br>A61P 35/00 (2006.01) |
| (21) Номер заявки                     | 201490696  |               |  |
| (22) Дата подачи заявки               | 2012.09.26 |               |  |

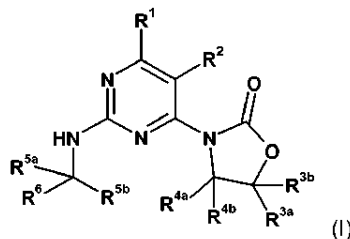
## (54) 3-ПИРИМИДИН-4-ИЛ-ОКСАЗОЛИДИН-2-ОНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ МУТАНТНОЙ IDH

- |                                       |                       |
|---------------------------------------|-----------------------|
| (31) 61/539,553                       | (56) WO-A1-2008080937 |
| (32) 2011.09.27                       | WO-A1-0160816         |
| (33) US                               | WO-A1-2010090290      |
| (43) 2014.08.29                       |                       |
| (86) PCT/IB2012/055133                |                       |
| (87) WO 2013/046136 2013.04.04        |                       |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец: |                       |
| НОВАРТИС АГ (CH)                      |                       |

- (72) Изобретатель:  
 Чо Йоунг Син, Левелл Джулиан Рой,  
 Тур Бакари-Барри, Ян Фань, Каферро  
 Томас (US), Лэй Хуаншу (CN), Ленуар  
 Франсуа, Лю Ган, Палермо Марк Г.,  
 Шульц Майкл Дэвид, Смит Трой,  
 Косталес Абран К., Пфистер Кейт  
 Брюс, Зендик Мартин, Шейфер  
 Синтия, Саттон Джеймс, Чжао Цянь  
 (US)

- (74) Представитель:  
 Медведев В.Н. (RU)

- (57) Изобретение относится к соединению формулы (I)



или его фармацевтически приемлемой соли, где R<sup>1</sup>-R<sup>6</sup> определены в настоящей заявке. Изобретение также относится к композициям, содержащим соединение формулы (I), и к применению такого соединения при ингибировании мутантных белков IDH, обладающих неоморфной активностью. Изобретение дополнительно направлено на применение соединения формулы (I) при лечении заболеваний или расстройств, связанных с такими мутантными белками IDH, включая, но не ограничиваясь, клеточно-пролиферативные расстройства, такие как рак.

025183 B1

025183 B1

### Область, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым 3-пиримидинил-4-ил-оксазолидин-2-оновым соединениям, композициям, содержащим эти соединения, применению таких соединений для ингибирования мутантных белков IDH, обладающих неоморфной активностью, и для лечения заболеваний или расстройств, связанных с такими мутантными белками IDH, включая, но не ограничиваясь, клеточно-пролиферативные расстройства, такие как рак.

### Предпосылки создания изобретения

Изоцитратдегидрогеназа (IDH) представляет собой ключевое семейство ферментов, обнаруженных в клеточном метаболизме. Они представляют собой  $\text{NADP}^+/\text{NAD}^+$  и металл-зависимые оксидоредуктазы класса ферментов EC 1.1.1.42. Белки дикого типа катализируют окислительное декарбоксилирование изоцитрата до альфа-кетоглутарата, генерирующего двуокись углерода и  $\text{NADPH}/\text{NADH}$  в ходе этого процесса. Они также известны как преобразующие оксалосукцинат в альфа-кетоглутарат. Мутации в IDH1 (цитозольная) и IDH2 (митохондриальная) были определены в нескольких типах рака, включая, но не ограничиваясь, глиому, мультиформную глиобластому, параганглиому, супратенториальные примордиальные нейроэктодермальные опухоли, острый гранулоцитарный лейкоз (AML), рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак толстой кишки, хондросаркому, холангиокарциному, периферическую T-клеточную лимфому и меланому (См. L. Deng et al., Trends Mol. Med., 2010, 16, 387; T. Shibata et al., Am. J. Pathol., 2011, 178(3), 1395; Gaal et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; Hayden et al., Cell Cycle, 2009; Balss et al., Acta Neuropathol., 2008). Мутации были обнаружены на или вблизи ключевых остатков в активном сайте: G97D, R100, R132, H133Q и A134D для IDH1 и R140 и R172 для IDH2. (См. L. Deng et al., Nature, 2009, 462, 739; L. Sellner et al., Eur. J. Haematol., 2011, 85, 457).

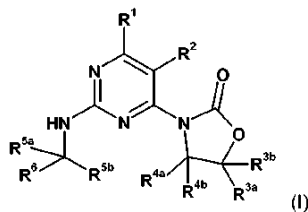
Было показано, что эти мутантные формы IDH обладают неоморфной активностью (также известной, как приобретение функциональной активности), восстанавливая альфа-кетоглутарат до 2-гидроксиглутарата (2-HG). (См. P.S. Ward et al., Cancer Cell, 2010, 17, 225). Как правило, продукция 2-HG является энантиоспецифической, приводя к образованию D-энантиомера (также известного, как R-энантиомер или R-2-HG). Нормальные клетки имеют низкие природные уровни 2-HG, в то время как клетки, содержащие эти мутации в IDH1 или IDH2, демонстрируют значительно повышенные уровни 2-HG. Высокие уровни 2-HG были обнаружены в опухолях, содержащих мутации. Например, высокие уровни 2-HG были обнаружены в плазме пациентов с AML, содержащим мутантный IDH (См. S. Gross et al., J. Exp. Med., 2010, 207(2), 339). Высокие уровни 2-HG тесно связаны с онкогенезом.

Мутантная IDH2 также связана с редким нейрометаболическим расстройством D-2-гидроксиглутарикацидурией II типа (D-2-HGA тип II). Генеративные мутации были обнаружены в R140 в IDH2 у 15 пациентов, имеющих D-2-HGA II типа. Пациенты с этим нарушением также имеют постоянно повышенные уровни D-2-HG в моче, плазме и спинномозговой жидкости (см. Kranendijk, M. et al., Science, 2010, 330, 336). В заключение, было показано, что пациенты с болезнью Оллье и синдром Маффуччи (два редких расстройства, которые предрасполагают к хрящевым опухолям) являются соматически мозаичными для IDH1 и 2 мутаций и демонстрируют высокие уровни D-2-HG. (См. Amary et al., Nature Genetics, 2011 и Pansuriya et al., Nature Genetics, 2011).

Таким образом, существует потребность в низкомолекулярных ингибиторах мутантных белков IDH, обладающих неоморфной активностью, для лечения заболеваний и расстройств, связанных с этими белками.

### Краткое изложение изобретения

В одном аспекте, настоящее изобретение обеспечивает соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемую соль, где  $\text{R}^1$ - $\text{R}^6$  определены в настоящей заявке.

Во втором аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

В третьем аспекте настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве ингибитора мутантного белка IDH, обладающего неоморфной активностью, такой как восстановление альфа-кетоглутарата до 2-гидроксиглутарата (2-HG неоморфная активность). Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в качестве ингибитора мутантной IDH1, обладающей неоморфной активностью, такой как 2-HG неоморфная активность, и/или мутантной IDH2, обладающей неоморфной активностью, такой как 2-HG неоморфная активность. Настоящее изобретение

также обеспечивает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, в качестве ингибитора IDH1, имеющей мутацию на остатке 97, 100 или 132, например, G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L, и R132V; и/или ингибитора IDH2, имеющей мутацию на остатке 140 или 172, например R172K, R172M, R172S, R172G, и R172W.

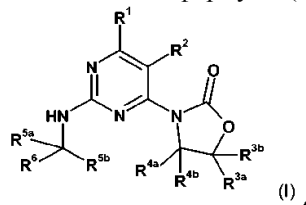
В четвертом аспекте, настоящее изобретение обеспечивает способ лечения заболевания или расстройства, связанного с мутантным белком IDH, обладающим неоморфной активностью, включающий введение эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту. В одном варианте воплощения, заболевание или расстройство представляет собой клеточно-пролиферативное расстройство, такое как рак. В другом варианте воплощения, рак представляет собой рак мозга, такой как глиома, мультиформная глиобластома, параганглиома и супратенториальные примордиальные нейроэктодермальные опухоли (pNET); лейкоз, такой как острый гранулоцитарный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром и хронический миелобластный лейкоз (CMML); рак кожи, включая меланому; рак предстательной железы; рак щитовидной железы; рак толстой кишки; рак легких; саркому, включая центральную хондросаркому, центральную и периостальную хондрому; и фибросаркому. В другом варианте воплощения заболевание или расстройство представляет собой D-2-гидроксиглутарикацидурию.

В пятом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с другим терапевтическим средством.

Эти и другие аспекты настоящего изобретения описаны далее в следующем подробном описании изобретения.

### Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



где

$R^1$  и  $R^2$ , каждый независимо, представляют собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил,  $NH_2$ , арил, гетероарил или необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкил, где указанный  $C_{1-4}$ алкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей: галоген, гидроксил и  $NH_2$ ;

$R^{3a}$  представляет собой водород, дейтерий,  $C_{1-6}$ алкил, фенил или бензил и

$R^{3b}$  представляет собой водород, дейтерий или  $C_{1-6}$  алкил или

$R^{3a}$  и  $R^{3b}$  связаны вместе, образуя необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, где указанные циклоалкильные и гетероциклические кольца являются необязательно замещенными одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо,  $NH_2$  и  $C_{1-3}$ алкил;

$R^{4a}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный бензил, необязательно замещенный гетероарил или метиленидибензол, где указанные фенильные, бензильные и гетероарильные кольца являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, нитро,  $C_{1-4}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил, фенил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членную гетероциклическую группу, фенокси,  $-COOR^b$ ,  $-SO_2R^b$ ,  $-NHC(O)R^b$  и  $-NR^bR^b$  и

$R^{4b}$  представляет собой водород, дейтерий или  $C_{1-3}$ алкил; или

$R^{4a}$  и  $R^{4b}$  связаны вместе, образуя необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, где указанные циклоалкильные и гетероциклические кольца являются необязательно замещенными одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо,  $NH_2$  и  $C_{1-3}$ алкил, при условии, что только либо  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$ , либо  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  связаны вместе, образуя кольцо;

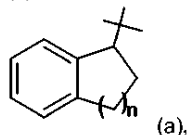
$R^{5a}$  представляет собой водород или дейтерий;

$R^{5b}$  представляет собой водород, дейтерий, метил, этил,  $CD_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_2F$  или  $CHF_2$  и

$R^6$  представляет собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или необязательно замещенный  $C_{3-10}$ циклоалкил, где указанный  $C_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, включающей гидроксил,  $C_{1-3}$ алкокси и  $-OR^a$ , где указанный арил, гетероарил, гетероциклическая группа и  $C_{3-10}$ циклоалкил являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген; гидроксил; циано; нитро;  $C_{1-4}$ алкокси;  $C_{1-3}$ галогеналкил;  $C_{1-3}$ галогеналкокси;  $C_{1-6}$ алкил;  $C_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей

шей гидроксил, циано,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси и  $C_{1-3}$ галогеналкил; фенил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членный гетероцикл, фенокси,  $-COOR^b$ ,  $-SO_2R^b$ ,  $NHC(O)R^b$  и  $-NR^bR^b$ ; 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей: галоген, гидроксил, циано,  $C_{1-3}$ алкил,  $C_{1-3}$ алкокси; 5-6-членную гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей: галоген, гидроксил, оксо,  $NH_2$  и  $C_{1-3}$ алкил;  $-CH_2R^a$ ;  $-OR^a$ ;  $-C(O)R^a$ ;  $-NR^aR^b$ ;  $-COOR^a$ ;  $-SO_2R^a$ ;  $-SO_2R^b$ ;  $NHC(O)R^a$ ;  $-NHC(O)R^b$ ;  $-C(O)NR^aR^b$ ;  $-C(O)NHR^b$  и  $-SO_2NR^bR^b$ ; или

$R^{5b}$  и  $R^6$  связаны вместе с образованием необязательно замещенной  $C_{3-7}$ циклоалкильной группы или необязательно замещенной группы формулы (а)



где  $n$  имеет значение 1, 2 или 3 и указанный  $C_{3-7}$ циклоалкил и группа формулы (а) являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членную гетероциклическую группу, бензилокси,  $-COOR^b$ ,  $-SO_2R^b$ ,  $-NHC(O)R^b$  и  $-NR^bR^b$ ;

каждый  $R^a$  независимо представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или необязательно замещенный  $C_{3-7}$ циклоалкил,

где указанный фенил и гетероарил являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ галогеналкокси и  $C_{1-3}$ алкил,

где указанная гетероциклическая группа необязательно замещена одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{1-4}$ алкил,  $C_{3-5}$ циклоалкил,  $-C(O)R^b$  и  $-NR^bR^b$ ; и

где указанный  $C_{3-7}$ циклоалкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ галогеналкокси и  $C_{1-3}$ алкил; и

каждый  $R^b$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил.

"Алкил" относится к одновалентной насыщенной углеводородной цепи, имеющей указанное число атомов углерода. Например,  $C_{1-6}$ алкил относится к алкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода. Алкильные группы могут быть необязательно замещенными одним или несколькими заместителями, как определено в формуле (I). Алкильные группы могут представлять собой группы с прямой цепью или с разветвленной цепью. Типичные алкильные группы с разветвленной цепью имеют одно, два или три разветвления. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются этим, метил, этил, пропил (н-пропил и изопропил), бутил (н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил), пентил (н-пентил, изопентил и неопентил) и гексил.

"Алкокси" относится к любому алкильному фрагменту, присоединенному через кислородный мостик (то есть,  $-O-C_{1-3}$ алкильная группа, где  $C_{1-3}$ алкил имеет значение, определенное в настоящей заявке). Примеры таких групп включают, но не ограничиваются этим, метокси, этокси и пропокси.

"Арил" относится к углеводородной кольцевой системе, содержащей ароматическое кольцо. Арильные группы представляют собой моноциклические кольцевые системы или бициклические кольцевые системы. Моноциклическое арильное кольцо относится к фенилу. Бициклические арильные кольца относятся к нафтилу и к кольцам, где фенил является конденсированным с  $C_{5-7}$ циклоалкильным или  $C_{5-7}$ циклоалкенильным кольцом, определенным в настоящей заявке. Арильные группы могут быть необязательно замещенными одним или несколькими заместителями, как определено в формуле (I).

"Циклоалкил" относится к насыщенной углеводородной кольцевой системе, содержащей указанное количество атомов углерода. Циклоалкильные группы представляют собой моноциклические или бициклические кольцевые системы. Например,  $C_{5-10}$ циклоалкил относится к циклоалкильной группе, содержащей от 5 до 10 атомов углерода. Циклоалкильные группы могут быть необязательно замещенными одним или несколькими заместителями, как определено в формуле (I). Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются этим, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и адамантан.

"Циклоалкенил" относится к ненасыщенной углеводородной кольцевой системе, содержащей указанное количество атомов углерода и имеющей углерод-углеродную двойную связь в кольце. Например,  $C_{5-7}$ циклоалкенил относится к циклоалкенильной группе, содержащей от 5 до 7 атомов углерода. В неко-

торых вариантах воплощения циклоалкенильные группы имеют одну углерод-углеродную двойную связь в кольце. В других вариантах воплощения, циклоалкенильные группы имеют более чем одну углерод-углеродную двойную связь в кольце. Циклоалкенильные кольца не являются ароматическими. Циклоалкенильные группы могут быть необязательно замещенными одним или несколькими заместителями, как определено в формуле (I).

"Галоген" относится к галогеновым радикалам фтору, хлору, бром и йоду.

"Галогеналкил" относится к алкильной группе, где по меньшей мере один атом водорода, присоединенный к атому углерода в алкильной группе, замещен галогеном. Число галогеновых заместителей включает, но не ограничивается этим, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 заместителей. Галогеналкил включает, но не ограничивается этим, монофторметил, дифторэтил и трифторметил.

"Галогеналкокси" относится к галогеналкильному фрагменту, присоединенному через кислородный мостик (то есть,  $-O-C_{1-3}$ галогеналкильная группа, где  $C_{1-3}$ галогеналкил имеет значение, определенное в настоящей заявке). Пример галогеналкокси группы представляет собой трифторметокси.

"Гетероарил" относится к ароматической кольцевой системе, содержащей от 1 до 5 гетероатомов. Гетероарильные группы, содержащие более одного гетероатома, могут содержать различные гетероатомы. Гетероарильные группы могут быть необязательно замещенными одним или несколькими заместителями, как определено в формуле (I). Гетероарильные группы представляют собой моноциклические кольцевые системы или представляют собой конденсированные бициклические кольцевые системы.

Моноциклические гетероарильные кольца содержат от 5 до 6 кольцевых атомов. Бициклические гетероарильные кольца содержат от 8 до 10 атомов. Бициклические гетероарильные кольца включают такие кольцевые системы, где гетероарильное кольцо является конденсированным с фенильным кольцом. Гетероарил включает, но не ограничивается этим, пирролил, пиразолил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил (включая 1,3,4-оксадиазолил и 1,2,4-оксадиазолил), тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, фуранил, фуранзил, тиенил, триазолил, пиридинил (включая 2-, 3- и 4-пиридинил), пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, триазинил, тетразинил, тетразолил, индонил, изоиндолил, индолизинил, индазолил, пуридил, хинолинил, изохинолинил, хиноксалинил, хиназолинил, бензимидазолил, бензопиранил, бензопиранил, бензоксазолил, бензоизоксазолил, бензофуранил, бензотиазолил, бензотиенил, нафтиридинил, 1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридинил, тетразола[1,5-*a*]пиридинил, имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолил и подобные.

"Гетероатом" относится к атому азота, кислорода или серы.

"Гетероциклическая группа" относится к 3-11-членному насыщенному или ненасыщенному моноциклическому или бициклическому кольцу, содержащему от 1 до 4 гетероатомов. Гетероциклические кольцевые системы не являются ароматическими. Гетероциклические группы, содержащие более одного гетероатома, могут содержать различные гетероатомы. Гетероциклические группы включают кольцевые системы, где атом серы окислен с образованием  $SO$  или  $SO_2$ . Гетероциклические группы могут быть необязательно замещенными одним или несколькими заместителями, как определено в формуле (I). Гетероциклические группы представляют собой моноциклические, спиро или конденсированные или бициклические кольцевые системы с мостиковой связью. Моноциклические гетероциклические кольца содержат от 3 до 7 кольцевых атомов. Примеры моноциклических гетероциклических групп включают оксетанил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, 1,4-диоксанил, морфолинил, 1,4-дителил, пиперазинил, пиперидинил, 1,3-диоксоланил, имидазолидинил, имидазолинил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, оксатиоланил, дитиоланил, 1,3-диоксанил, 1,3-дителил, оксатианил, тиоморфолинил, тетрагидро-тиопиран-1,1-диоксид, 1,4-дизепанил и подобные. Конденсированные гетероциклические кольцевые системы содержат от 8 до 11 кольцевых атомов и включают группы, в которых гетероциклическое кольцо является конденсированным с фенильным кольцом, гетероарильным кольцом или другим гетероциклическим кольцом. Примеры конденсированных гетероциклических колец включают 2,3-дигидробензо[*b*][1,4]диоксинил, октагидропирроло[1,2-*a*]пиразинил, октагидропиридо[1,2-*a*]пиразинил, октагидропирроло [3,4-*c*]пирролил, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиразинил, 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-*a*]пиразинил и подобные. Примеры гетероциклических групп с мостиковой связью включают 3, 8-диазабицикло[3,2,1]октанил, 3,8-диазабицикло[4,2,0]октанил и подобные. Примеры спирогетероциклических групп включают 4,7-дизаспиро[2,5]октанил и подобные.

"4-7-членная гетероциклическая группа" относится к гетероциклической группе, определенной выше, содержащей от 4 до 7 кольцевых атомов и содержащей от 1 до 4 гетероатомов.

"5-6-членная гетероциклическая группа" относится к гетероциклической группе, определенной выше, содержащей 5 или 6 кольцевых атомов и содержащей от 1 до 4 гетероатомов.

"Необязательно замещенный" указывает, что группа, такая как алкил, циклоалкил, гетероарил, гетероциклическая группа, фенил и бензил, может быть незамещенной, или группа может быть замещена одним или несколькими заместителями, как определено в формуле (I).

"Оксо" относится к группе  $C=O$ .

"Фармацевтически приемлемое" означает соединение, которое подходит для использования в фармацевтических целях. Соли и сольваты (например, гидраты и гидраты солей) соединений по настоящему изобретению, которые являются подходящими для применения в медицине, представляют собой те, в

которых противоион или связанный растворитель является фармацевтически приемлемым. Однако соли и сольваты, содержащие фармацевтически неприемлемые противоионы или связанные растворители, входят в объем настоящего изобретения, например, для использования в качестве промежуточных соединений при получении других соединений по настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемых солей и сольватов.

"Замещенный" по отношению к группе, такой как алкил, фенил, бензил, гетероарил и гетероциклическая группа, указывает на то, что один или несколько атомов водорода, присоединенных к атому в этой группе, замещен заместителем, выбранным из группы определенных заместителей. Следует понимать, что термин "замещенный" включает условие, вытекающее из смысла, что такое замещение находится в соответствии с допустимой валентностью замещаемого атома и заместителя, и что замещение приводит к образованию стабильного соединения (то есть, соединения, которое не подвергается спонтанному преобразованию, например, путем гидролиза, перегруппировки, циклизации или расщепления, и которое достаточно устойчиво, чтобы выдержать выделение из реакционной смеси). Когда указано, что группа может содержать один или несколько заместителей, один или несколько (по мере необходимости) атомов в группе могут быть замещены. Кроме того, один атом в группе может быть замещен более чем одним заместителем, при условии, что такое замещение находится в соответствии с допустимой валентностью атома. Подходящие заместители определены для каждой замещенной или необязательно замещенной группы.

Специалисту в данной области будет понятно, что могут быть получены соли, включая фармацевтически приемлемые соли, соединений в соответствии с формулой (I). Эти соли можно получить *in situ* в процессе конечного выделения и очистки соединения, или путем отдельного взаимодействия очищенного соединения в форме его свободной кислоты или в форме свободного основания с подходящим основанием или кислотой, соответственно.

Фармацевтически приемлемые кислотнo-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими кислотами и органическими кислотами, например, такие соли, как ацетат, аспартат, бензоат, безилат, бромид/гидробромид, бикарбонат/карбонат, бисульфат/сульфат, камфорсульфонат, хлорид/гидрохлорид, хлоргеофиллонат, цитрат, этандисульфат, фумарат, глюцептат, глюконат, глюкуронат, гиппурат, гидройодид/йодид, изетионат, лактат, лактобионат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, манделат, мезилат, метилсульфат, нафтоат, напсилат, никотинат, нитрат, октадеканоат, олеат, оксалат, пальмитат, памоат, фосфат/гидрофосфат/дигидрофосфат, полигалактуронат, пропионат, стеарат, сукцинат, сульфосалицилат, тартрат, тозилат и трифторацетат.

Неорганические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и подобные.

Органические кислоты, из которых могут быть получены соли, включают, например, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, гликолевую кислоту, щавелевую кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, янтарную кислоту, фумаровую кислоту, винную кислоту, лимонную кислоту, бензойную кислоту, миндальную кислоту, метансульфоновую кислоту, этансульфоновую кислоту, толуолсульфоновую кислоту, сульфосалициловую кислоту и подобные. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли могут быть образованы с неорганическими и органическими основаниями.

Неорганические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, соли аммония и металлы из I-XII групп периодической системы элементов. В некоторых вариантах воплощения, соли получают из натрия, калия, аммония, кальция, магния, железа, серебра, цинка и меди; особенно подходящие соли включают соли аммония, калия, натрия, кальция и магния.

Органические основания, из которых могут быть получены соли, включают, например, первичные, вторичные и третичные амины, замещенные амины, включая замещенные амины природного происхождения, циклические амины, основные ионообменные смолы и подобные. Некоторые органические амины включают изопропиламин, бензатин, холинат, диэтиламин, лизин, меглумин, пиперазин и триметамин.

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из основного или кислотного фрагмента обычными химическими способами. Обычно такие соли могут быть получены взаимодействием формы свободной кислоты этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания (такого как гидроксид, карбонат, бикарбонат Na, Ca, Mg или K или подобные) или взаимодействием формы свободного основания этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующей кислоты. Такие реакции обычно осуществляют в воде или в органическом растворителе или в смеси двух растворителей. Как правило, использование неводных сред, таких как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, является желательным, где это практически возможно. Перечни дополнительных подходящих солей можно найти, например, в "Remington's Pharmaceutical Sciences", 20th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985); и в "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" by Stahl и Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002).

Также можно получить сольваты, включая фармацевтически приемлемые сольваты, соединений формулы (I). "Сольват" относится к комплексу переменной стехиометрии, образованному растворенным

веществом и растворителем. Такие растворители для целей настоящего изобретения не могут влиять на биологическую активность растворенного вещества. Примеры подходящих растворителей включают, но не ограничиваются этим, воду, MeOH, EtOH и AcOH. Сольваты, в которых вода представляет собой молекулу растворителя, обычно называют гидратами. Гидраты включают композиции, содержащие стехиометрические количества воды, а также композиции, содержащие различные количества воды.

Соединения формулы (I), включая их соли и сольваты, могут существовать в кристаллических формах, некристаллических формах или их смесях. Соединение или его соль или сольват также могут проявлять полиморфизм, то есть, способность возникновения в различных кристаллических формах. Эти различные кристаллические формы обычно известны как "полиморфы". Полиморфные модификации имеют одинаковый химический состав, но отличаются по упаковке, геометрическому расположению и другим описательным свойствам кристаллического твердого состояния. Полиморфы, следовательно, могут иметь различные физические свойства, такие как форма, плотность, твердость, деформируемость, стабильность и растворимость. Полиморфы обычно имеют разные точки плавления, ИК спектры и порошковые рентгеновские дифрактограммы, все из этих характеристик могут быть использованы для идентификации. Специалисту в данной области будет понятно, что различные полиморфы могут быть получены, например, путем изменения или корректировки условий, используемых в кристаллизации/перекристаллизации соединения формулы (I).

Изобретение также включает различные изомеры соединений формулы (I). "Изомер" относится к соединениям, которые имеют тот же состав и молекулярную массу, но различаются по физическим и/или химическим свойствам. Структурное различие может быть в строении (геометрические изомеры) или в способности вращать плоскость поляризованного света (стереоизомеры). Что касается стереоизомеров, соединения формулы (I) могут иметь один или несколько асимметричных атомов углерода и могут существовать в виде рацематов, рацемических смесей и в виде отдельных энантиомеров или диастереомеров. Все такие изомерные формы включены в настоящее изобретение, включая их смеси. Если соединение содержит двойную связь, заместитель может быть в E или Z конфигурации. Если соединение содержит дизамещенный циклоалкил, циклоалкильный заместитель может иметь цис- или транс-конфигурацию. Все таутомерные формы также предназначены для включения.

Любой асимметричный атом (например, углерод или подобные) соединения формулы (I) может присутствовать в рацемической или энантиомерно обогащенной, например, (R)-, (S)- или (R,S)-конфигурации. В некоторых вариантах воплощения каждый асимметричный атом имеет по меньшей мере 50% энантиомерный избыток, по меньшей мере 60% энантиомерный избыток, по меньшей мере 70% энантиомерный избыток, по меньшей мере 80% энантиомерный избыток, по меньшей мере 90% энантиомерный избыток, по меньшей мере 95% энантиомерный избыток или по меньшей мере 99% энантиомерный избыток в (R)- или (S)-конфигурации. Заместители у атомов с ненасыщенными двойными связями могут, если это возможно, присутствовать в цис-(Z)- или транс-(E)-форме.

Следовательно, используемое в настоящей заявке соединение формулы (I) может быть в виде одного из возможных изомеров, ротамеров, атропизомеров, таутомеров или их смесей, например, в виде, по существу чистых геометрических (цис или транс) изомеров, диастереомеров, оптических изомеров (антиподов), рацематов или их смесей.

Любые полученные смеси изомеров могут быть разделены, на основании физико-химических различий компонентов на чистые или практически чистые геометрические или оптические изомеры, диастереомеры, рацематы, например при помощи хроматографии и/или фракционной кристаллизации.

Любые полученные рацематы конечных продуктов или промежуточных соединений могут быть разделены на оптические антиподы известными способами, например, путем разделения диастереомерной соли, полученной с оптически активной кислотой или основанием и высвобождения оптически активного кислотного или основного соединения. В частности, основная часть может быть, таким образом, использована для разделения соединений по настоящему изобретению на их оптические антиподы, например, путем фракционной кристаллизации соли, образованной с оптически активной кислотой, например, винной кислотой, дибензоилвинной кислотой, диацетилвинной кислотой, ди-О,О'-пара-толуолвинной кислотой, миндальной кислотой, яблочной кислотой или камфор-10-сульфоновой кислотой. Рацемические продукты также могут быть разделены при помощи хиральной хроматографии, например, высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием хирального адсорбента.

Изобретение включает немеченые формы, а также изотопно меченые формы соединений формулы (I). Изотопно меченые соединения имеют структуры, изображенные формулами, представленными в настоящей заявке, за исключением того, что один или несколько атомов замещены атомом, имеющим выбранную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по настоящему изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, фтора и хлора, такие как  $^2\text{H}$ ,  $^3\text{H}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{32}\text{P}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{36}\text{Cl}$ ,  $^{125}\text{I}$  соответственно. Изобретение включает различные изотопно-меченые соединения, как определено в настоящей заявке, например, те, в которых присутствуют радиоактивные изотопы, такие как  $^3\text{H}$  и  $^{14}\text{C}$ , или те, в которых присутствуют не-радиоактивные изотопы, такие как  $^2\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . Такие изотопно-меченые соединения полезны в метаболиче-

ских исследованиях (с  $^{14}\text{C}$ ), исследованиях кинетики реакций (с, например,  $^2\text{H}$  или  $^3\text{H}$ ), методах детекции или визуализации, таких как позитронно-эмиссионная томография (PET) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT), включая анализы распределения лекарственных средств или ткани субстрата, или при лечении пациентов с использованием лучевой терапии. В частности,  $^{18}\text{F}$  или меченое соединение может быть особенно желательным для PET или SPECT исследований. Изотопно-меченые соединения формулы (I), как правило, могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области техники, или способами, аналогичными тем, которые описаны в прилагаемых Примерах и Получениях, с использованием подходящего изотопно-меченого реагента вместо ранее используемого немеченого реагента.

Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, особенно дейтерием (то есть,  $^2\text{H}$  или D) может давать определенные терапевтические преимущества, получаемые в результате более высокой метаболической стабильности, например, увеличение периода полураспада *in vivo* или снижение необходимых доз или улучшение терапевтического индекса. Понятно, что дейтерий в данном контексте рассматривается как заместитель соединения формулы (I). Концентрация такого более тяжелого изотопа, конкретно дейтерия, может быть определена при помощи коэффициента изотопного обогащения. Термин "коэффициент изотопного обогащения", используемый в настоящей заявке, означает соотношение между распространенностью изотопов составом и природной распространенностью конкретного изотопа. Если заместитель в соединении по настоящему изобретению обозначен как дейтерий, такое соединение имеет коэффициент изотопного обогащения для каждого обозначенного атома дейтерия по меньшей мере 3500 (52,5% включение дейтерия у каждого обозначенного атома дейтерия), по меньшей мере 4000 (60% включение дейтерия), по меньшей мере 4500 (67,5% включение дейтерия), по меньшей мере 5000 (75% включение дейтерия), по меньшей мере 5500 (82,5% включение дейтерия), по меньшей мере 6000 (90% включение дейтерия), по меньшей мере 6333,3 (95% включение дейтерия), по меньшей мере 6466,7 (97% включение дейтерия), по меньшей мере 6600 (99% включение дейтерия) или по меньшей мере 6633,3 (99,5% включение дейтерия).

#### Репрезентативные варианты воплощения

Различные варианты воплощения настоящего изобретения описаны в настоящей заявке. Следует иметь в виду, что характерные признаки, определенные в каждом варианте воплощения, могут быть объединены с другими характерными признаками с получением следующих вариантов воплощения.

Один вариант воплощения настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой (I) где

каждый  $\text{R}^1$  и  $\text{R}^2$  независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил,  $\text{NH}_2$ , арил, гетероарил или необязательно замещенный  $\text{C}_{1-4}$ алкил,

где указанный  $\text{C}_{1-4}$ алкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил и  $\text{NH}_2$ ;

$\text{R}^{3a}$  представляет собой водород, дейтерий,  $\text{C}_{1-6}$ алкил, фенил или бензил и

$\text{R}^{3b}$  представляет собой водород, дейтерий или  $\text{C}_{1-6}$ алкил; или

$\text{R}^{3a}$  и  $\text{R}^{3b}$  связаны вместе, образуя необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо,

где указанные циклоалкильные и гетероциклические кольца являются необязательно замещенными одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей: галоген, гидроксил, оксо,  $\text{NH}_2$  и  $\text{C}_{1-3}$ алкил;

$\text{R}^{4a}$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный бензил, необязательно замещенный гетероарил или метилен-добензол, где указанные фенильные, бензильные и гетероарильные кольца являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей: галоген, гидроксил, циано, нитро,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси,  $\text{C}_{1-3}$ галогеналкил,  $\text{C}_{1-3}$ галогеналкокси,  $\text{C}_{1-6}$ алкил,  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членную гетероциклическую группу, фенокси,  $\text{COOR}^b$ ,  $\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $\text{NHC(O)R}^b$  и  $\text{NR}^b\text{R}^b$ , и  $\text{R}^{4b}$  представляет собой водород, дейтерий или  $\text{C}_{1-3}$ алкил; или

$\text{R}^{4a}$  и  $\text{R}^{4b}$  связаны вместе, образуя необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо,

где указанные циклоалкильные и гетероциклические кольца являются необязательно замещенными одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо,  $\text{NH}_2$  и  $\text{C}_{1-3}$ алкил, при условии, что только либо  $\text{R}^{3a}$  и  $\text{R}^{3b}$ , либо  $\text{R}^{4a}$  и  $\text{R}^{4b}$  связаны вместе, образуя кольцо;

$\text{R}^{5a}$  представляет собой водород или дейтерий;

$\text{R}^{5b}$  представляет собой водород, дейтерий, метил, этил,  $\text{CD}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{F}$  или  $\text{CHF}_2$ , и

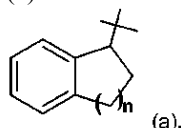
$\text{R}^6$  представляет собой необязательно замещенный  $\text{C}_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или необязательно замещенный  $\text{C}_{5-10}$ циклоалкил,

где указанный  $\text{C}_{1-6}$ алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, включающей гидроксил,  $\text{C}_{1-3}$ алкокси и  $-\text{OR}^a$ ;



где указанный арил, гетероарил, гетероциклическая группа и  $C_{5-10}$ циклоалкил являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген; гидроксил; циано; нитро;  $C_{1-3}$ алкокси;  $C_{1-3}$ галогеналкил;  $C_{1-3}$ галогеналкокси;  $C_{1-6}$ алкил;  $C_{3-6}$ циклоалкил; фенил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членную гетероциклическую группу, фенокси,  $COOR^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $NHC(O)R^b$  и  $NR^bR^b$ ; 5-6-членный гетероарил; 5-6-членную гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо,  $NH_2$  и  $C_{1-3}$ алкил;  $-CH_2R^a$ ;  $-OR^a$ ;  $-C(O)R^a$ ;  $-NR^aR^b$ ;  $-COOR^a$ ;  $-SO_2R^a$ ;  $NHC(O)R^a$ , и  $-SO_2NR^bR^b$ ; или

$R^{3b}$  и  $R^6$  связаны вместе с образованием необязательно замещенной  $C_{3-7}$ циклоалкильной группы или необязательно замещенной группы формулы (a)



где n имеет значение 1, 2 или 3 и указанный  $C_{3-7}$ циклоалкил и группа формулы (a) являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членную гетероциклическую группу, бензилокси,  $COOR^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $NHC(O)R^b$  и  $NR^bR^b$ ;

каждый  $R^a$  независимо представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенную 4-7-членную гетероциклическую группу,

где указанный фенил и гетероарил являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ галогеналкокси и  $C_{1-3}$ алкил,

где указанная 4-7-членная гетероциклическая группа необязательно замещена одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ галогеналкокси и  $C_{1-3}$ алкил; и

каждый  $R^b$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-6}$ алкил.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения  $R^1$  представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкил. Подходящим значением для  $R^1$  является водород, фтор, хлор или метил. В другом варианте воплощения  $R^1$  представляет собой водород, фтор или хлор. Подходящим значением для  $R^1$  является водород.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения  $R^2$  представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкил. Подходящим значением для  $R^2$  является водород, фтор, хлор или метил. В другом варианте воплощения  $R^2$  представляет собой водород или фтор. В другом варианте воплощения настоящего изобретения  $R^2$  представляет собой водород.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения  $R^1$  и  $R^2$  оба представляют собой водород.

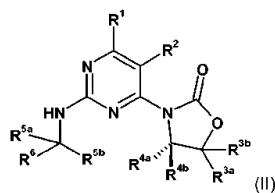
В другом варианте воплощения настоящего изобретения  $R^{3a}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил или фенил. Подходящим значением для  $R^{3a}$  является водород, метил или фенил. Подходящим значением для  $R^{3a}$  является водород или метил. Подходящим значением для  $R^{3a}$  является водород.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения  $R^{3b}$  представляет собой водород или метил. Подходящим значением для  $R^{3b}$  является водород.

В другом варианте воплощения  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  оба представляют собой водород.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  связаны вместе с образованием оксетанила или тетрагидро-2Н-пиридила.

Другой вариант воплощения настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой (II)



В другом варианте воплощения настоящего изобретения  $R^{4a}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный бензил, необязательно замещенный гетероарил или метиленидбензол, где указанные фенильные, бензильные и гетероарильные кольца являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, нитро,  $C_{1-3}$ алкокси,  $C_{1-3}$ галогеналкил,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{3-6}$ циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членную гетероциклическую

группу, фенокси,  $-\text{COOR}^b$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}^b$ ,  $-\text{NHC(O)R}^b$  и  $-\text{NR}^b\text{R}^b$ .

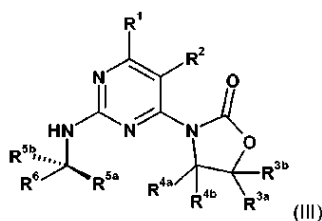
В другом варианте воплощения настоящего изобретения  $\text{R}^{4a}$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный бензил, необязательно замещенный гетероарил или метиленидобензол. Соответственно,  $\text{R}^{4a}$  представляет собой водород,  $\text{C}_{1-4}$ алкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный бензил, необязательно замещенный пиридинил или метиленидобензол. Более конкретно,  $\text{R}^{4a}$  представляет собой водород, метил, изопропил, изобутил, третбутил, фенил, 4-метоксифенил, 4-фторфенил, бензил или метиленидобензол. В другом варианте воплощения  $\text{R}^{4a}$  представляет собой водород, метил, этил, изопропил, фенил, 4-фторфенил, 4-метоксифенил, бифенил, бензил или пиридинил. Подходящим значением для  $\text{R}^{4a}$  является изопропил.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения  $\text{R}^{4b}$  представляет собой водород или метил. Подходящим значением для  $\text{R}^{4b}$  является водород.

В другом варианте воплощения  $\text{R}^{4a}$  представляет собой изопропил, и  $\text{R}^{4b}$  представляет собой метил. В другом варианте воплощения  $\text{R}^{4a}$  представляет собой изопропил, и  $\text{R}^{4b}$  представляет собой водород.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения  $\text{R}^{4a}$  и  $\text{R}^{4b}$  связаны вместе с образованием циклопентила.

Другой вариант воплощения настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой (III)



В другом варианте воплощения настоящего изобретения  $\text{R}^{5a}$  представляет собой водород. В другом варианте воплощения  $\text{R}^{5a}$  представляет собой дейтерий.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения  $\text{R}^{5b}$  представляет собой водород, метил, этил или  $\text{CF}_3$ . Подходящим значением для  $\text{R}^{5b}$  является метил.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения  $\text{R}^6$  представляет собой изопропил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный пиразолил, необязательно замещенный пиридинил, 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил или необязательно замещенный  $\text{C}_{5-10}$ циклоалкил. Соответственно  $\text{R}^6$  представляет собой изопропил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный нафтил, пиразолил, пиридинил, 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил или  $\text{C}_{5-10}$ циклоалкил, где указанный фенил и нафтил каждый являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей фтор, хлор, бром, гидроксид, циано, метокси, трифторметил, метил, третбутил, фенил, пирролил, пиперидинил, 4-метилпиперазинил, морфолинил, фенокси и  $-\text{SO}_2\text{NH}_2$ .

В другом варианте воплощения настоящего изобретения  $\text{R}^6$  представляет собой необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или необязательно замещенный  $\text{C}_{5-10}$ циклоалкил.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения  $\text{R}^6$  представляет собой метил,  $\text{C}_{5-10}$ циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный пиридинил, необязательно замещенный пиримидинил, необязательно замещенный пиридазинил, необязательно замещенный пирозинил, необязательно замещенный триазолил, необязательно замещенный пиразолил, необязательно замещенный тиазолил, необязательно замещенный 1,3,4-оксадиазолил, необязательно замещенный 1,2,4-оксадиазолил, необязательно замещенный изоксазолил, тиенил, оксазолил, хинолинил, необязательно замещенный бензимидазолил, бензтиазолил, бензоксазолил, тетраоло[1,5-a]пиридинил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолил, необязательно замещенный пиперидинил, необязательно замещенный пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, необязательно замещенный тетрагидротиипиран-1,1-диоксид, 1H-пирроло[2,3-b]пиридинил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, 5,6,7,8-тетрагидро[1,2,4]триазоло[4,3-a]пирозинил, 4,5,6,7-тетрагидробензотиазолил или индолизинил, где указанный фенил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пирозинил, триазолил, пиразолил, тиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, изоксазолил, бензимидазолил, пиперидинил, пиперазинил и тетрагидро-ттипиран-1,1-диоксид каждый является необязательно замещенным одним или двумя заместителями, как определено в формуле (I). Подходящим значением для  $\text{R}^6$  является фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями. Соответственно,  $\text{R}^6$  представляет собой необязательно замещенный 1,3,4-оксадиазолил или необязательно замещенный 1,2,4-оксадиазолил. Подходящим значением для  $\text{R}^6$  является пиримидинил, необязательно замещенный одним заместителем.

В другом варианте воплощения  $\text{R}^6$  является необязательно замещенным одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген; гидроксид; нитро;  $\text{C}_{1-4}$ алкокси;  $\text{C}_{1-3}$ галогеналкил;  $\text{C}_{1-3}$ галогеналкокси;  $\text{C}_{1-6}$ алкил;  $\text{C}_{3-6}$ циклоалкил, необязательно замещенный

одним заместителем, выбранным из группы, включающей циано,  $C_{1-3}$ алкил и  $C_{1-3}$ алкокси; фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей фтор, хлор, метил, циано и метокси; и 5-6-членный гетероарил (например, имидазолил, пиразолил, триазолил и пиридинил) необязательно замещенный одной или двумя метильными группами.

В другом варианте воплощения  $R^6$  является замещенным одной группой  $-CH_2R^a$ ,  $-C(O)R^a$ ,  $-NHC(O)R^a$ ,  $-NHC(O)R^b$ ,  $-C(O)NHR^a$ ,  $C(O)NHR^b$ ,  $-OR^a$ ,  $-NR^aR^b$ ,  $-SO_2NR^bR^b$ ,  $-SO_2R^a$  или  $-SO_2R^b$ .

Соответственно  $R^6$  является замещенным одной группой  $-CH_2R^a$ ,  $C(O)R^a$  или  $-OR^a$ .

В другом варианте воплощения  $R^6$  представляет собой фенил, замещенный одной группой фтора или хлора и одной группой  $-CH_2R^a$ ,  $-C(O)R^a$  или  $-C(O)NHR^a$ , где группа  $-CH_2R^a$ ,  $-C(O)R^a$  или  $-C(O)NHR^a$  находится в пара-положении фенильного кольца. Соответственно  $R^6$  представляет собой фенил, замещенный одной группой фтора и одной группой  $-CH_2R^a$ ,  $-C(O)R^a$  или  $-C(O)NHR^a$ , где группа  $-CH_2R^a$ ,  $-C(O)R^a$  или  $-C(O)NHR^a$  находится в пара-положении фенильного кольца. В другом варианте воплощения  $R^6$  представляет собой фенил, замещенный одной группой  $-CH_2R^a$ ,  $-C(O)R^a$  или  $-C(O)NHR^a$  в пара-положении. В другом варианте воплощения  $R^6$  представляет собой фенил, замещенный группой  $-CH_2R^a$  в пара-положении.

В другом варианте воплощения  $R^a$  представляет собой фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей фтор, хлор и бром.

В другом варианте воплощения  $R^a$  представляет собой необязательно замещенный 5-6-членный гетероарил.

Соответственно,  $R^a$  представляет собой необязательно замещенный пиридинил или необязательно замещенный пиримидинил. Подходящим значением для  $R^a$  является пиридинил или пиримидинил, необязательно замещенный одним трифторметилом.

В другом варианте воплощения  $R^a$  представляет собой  $C_{5-7}$ циклоалкил, каждый из которых является необязательно замещенным одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей фтор, гидроксид, метил и  $C_{1-3}$ галогеналкокси.

В другом варианте воплощения  $R^a$  представляет собой необязательно замещенную гетероциклическую группу.

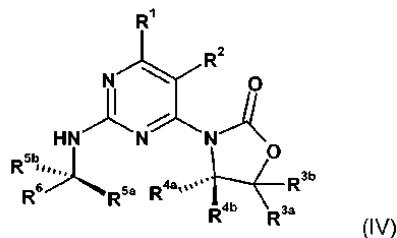
Соответственно,  $R^a$  представляет собой пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиран-1,1-диоксид, 1,4-дiazепанил, 4,7-дiazаспиро[2,5]октанил, 3,8-дiazабицикло[3,2,1]октанил, 3,8-дiazабицикло[4,2,0]октанил, октагидропирроло[1,2-а]пиразинил, октагидропиридо[1,2-а]пиразинил, октагидропирроло[3,4-с]пирролил и 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразинил, каждый из которых необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей гидроксид, фтор, амино, диметиламино,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{1-3}$ алкил и  $C_{3-5}$ циклоалкил. Подходящим значением для  $R^a$  является пиперидинил, пиперазинил или морфолинил, каждый из которых является необязательно замещенным одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей гидроксид, фтор, амино, диметиламино,  $C_{1-3}$ галогеналкокси,  $C_{1-3}$ алкил и  $C_{3-5}$ циклоалкил.

В другом варианте воплощения настоящего изобретения  $R^{5b}$  и  $R^6$  связаны вместе с образованием необязательно замещенной  $C_{3-7}$ циклоалкильной группы или необязательно замещенной группы формулы (a).

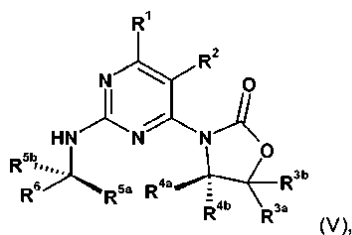
В другом варианте воплощения настоящего изобретения каждый  $R^b$  независимо представляет собой водород или метил.

В другом варианте воплощения  $R^1$  представляет собой водород,  $R^2$  представляет собой фтор и  $R^{3a}$ ,  $R^{3b}$ ,  $R^{4a}$  и  $R^{4b}$  каждый представляют собой водород.

Другой вариант воплощения настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой (IV)



Другой вариант воплощения настоящего изобретения представляет собой соединение в соответствии с формулой (V)



где R<sup>4a</sup> представляет собой фенил, и R<sup>4b</sup> представляет собой водород.

Выбранные соединения по настоящему изобретению включают

- (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-(2-ил) фенил) этил) амино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он;
- N-(4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил) пиримидин-2-иламино) этил) фенил) циклогексанкарбоксамид;
- (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил) метил) фенил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;
- (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-((3,3,4-триметилпиперазин-1-ил) метил) фенил) этил) амино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он;
- 2-фтор-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил) пиримидин-2-ил) амино) этил) бензамид;
- (S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-амино-4-метилпиперидин-1-ил) метил) фенил) этиламино) пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;
- (S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-(диметиламино) пиперидин-1-ил) метил) фенил) этиламино) пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;
- (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-((4-метилпиперазин-1-ил) метил) фенил) этиламино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он;
- (S)-4-изопропил-4-метил-3-(2-((S)-1-(4-((4-метилпиперазин-1-ил) метил) фенил) этиламино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он;
- (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(6-фенилпиридин-3-ил) этиламино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он;
- (S)-3-(2-((S)-1-(4-бензоилфенил) этиламино) пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;
- (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он;
- (4S)-4-изопропил-3-(2-(1-(5-фенилпиримидин-2-ил) этиламино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он;
- 3-(5-фтор-2-(1-(5-(4-фтор-3-метилфенил) пиридин-2-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он;
- (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(1-(3-метоксифенил)-1H-пиразол-4-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он;
- (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-

ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) -4-изопропиллоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) -4-изопропиллоксазолидин-2-он;  
 (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(3-(мета-толил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) -4-изопропиллоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фтор-2-метилфенил) пиримидин-2-ил) этиламино) пиримидин-4-ил) -4-изопропиллоксазолидин-2-он;  
 (S)-4-Изопропил-3-{2-[(3-пара-толил-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-амино]-пиримидин-4-ил}-оксазолидин-2-он;  
 (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил) фенил) этиламино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-изопропилфенил) этиламино) пиримидин-4-ил) -4-изопропиллоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(4-изобутоксифенил) этиламино) пиримидин-4-ил) -4-изопропиллоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(4-изобутоксифенил) этил) амино) пиримидин-4-ил) -4-изопропиллоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(4-изобутоксифенил) этил) амино) пиримидин-4-ил) -4-изопропиллоксазолидин-2-он;  
 2-фтор-N-(транс-4-гидроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил) пиримидин-2-иламино) этил) бензамид;  
 (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(3-фтор-4-(пиперидин-1-карбонил) фенил) этиламино) пиримидин-4-ил) -4-изопропиллоксазолидин-2-он;  
 N-циклогексил-2-фтор-4-((S)-1-(5-фтор-4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил) пиримидин-2-иламино) этил) бензамид;  
 N-циклогексил-2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил) пиримидин-2-иламино) этил) бензамид; и  
 (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил) фенил) этиламино) пиримидин-4-ил) -4-

изопропилоксазолидин-2-он.

Выбранные соединения по настоящему изобретению включают:

(S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-((3,3,4-триметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-

изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-3-(2-((S)-1-(4-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-

изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-3-(5-фтор-2-(1-(4-феноксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он;

(S)-3-(2-((S)-1-(4-(4-фторфенокси)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-

изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-3-(2-((S)-1-(4-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-

изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-3-(2-((S)-1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фтор-3-метилфенил)пиридин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фторфенокси)пиразин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(5-(3-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он; и

(S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фтор-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он.

Выбранные соединения по настоящему изобретению включают:

(S)-3-(2-(1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)-4,4-диметиллоксазолидин-2-он;

(S)-3-(6-хлор-2-(1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-

ил) этиламино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он;

(S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-(1-

метилциклопропил) фенил) этиламино) пиримидин-4-ил) -4-  
изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-

(трифторметил) фенил) этиламино) пиримидин-4-ил) -4-  
изопропилоксазолидин-2-он;

2-хлор-N-циклопентил-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-  
оксооксазолидин-3-ил) пиримидин-2-иламино) этил) бензамид;

(S)-3-(2-((S)-1-(4-((3,3-дифторпиперидин-1-

ил) метил) фенил) этиламино) пиримидин-4-ил) -4-  
изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-3-(2-((S)-1-(4-(4,7-диазаспиро[2,5]октан-4-

илметил) фенил) этиламино) пиримидин-4-ил) -4-изопропилоксазолидин-  
2-он;

(S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-ацетилпиперазин-1-

ил) метил) фенил) этиламино) пиримидин-4-ил) -4-  
изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-3-(2-(((S)-1-(4-изобутоксифенил) этил) амино) пиримидин-

4-ил) -4-изопропилоксазолидин-2-он;

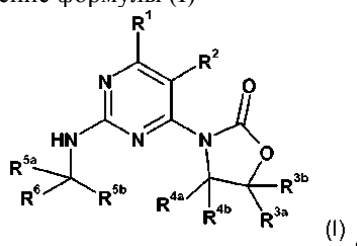
(S)-3-(5-фтор-2-(((S)-1-(4-

изобутоксифенил) этил) амино) пиримидин-4-ил) -4-  
изопропилоксазолидин-2-он; и

2-фтор-N-(транс-4-гидроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-  
изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил) пиримидин-2-  
иламино) этил) бензамид.

#### Пронумерованные варианты воплощения

Вариант воплощения 1. Соединение формулы (I)



где

каждый  $R^1$  и  $R^2$  независимо представляет собой водород, дейтерий, галоген, гидроксил,  $NH_2$ , арил, гетероарил или необязательно замещенный  $C_{1-4}$ алкил,

где указанный  $C_{1-4}$ алкил необязательно замещен одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей: галоген, гидроксил и  $NH_2$ ;

$R^{3a}$  представляет собой водород, дейтерий,  $C_{1-6}$ алкил, фенил или бензил и

$R^{3b}$  представляет собой водород, дейтерий или  $C_{1-6}$ алкил или

$R^{3a}$  и  $R^{3b}$  связаны вместе, образуя необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо,

где указанные циклоалкильные и гетероциклические кольца являются необязательно замещенными одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо,  $NH_2$  и  $C_{1-3}$ алкил;

$R^{4a}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный бензил, необязательно замещенный гетероарил или метиленидбензол,

где указанные фенильные, бензильные и гетероарильные кольца являются необязательно замещен-

ными одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>галогеналкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкокси, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членную гетероциклическую группу, фенокси, COOR<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NHC(O)R<sup>b</sup> и NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup> и R<sup>4b</sup> представляет собой водород, дейтерий или C<sub>1-3</sub>алкил; или

R<sup>4a</sup> и R<sup>4b</sup> связаны вместе, образуя необязательно замещенное 3-7-членное циклоалкильное кольцо или необязательно замещенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо,

где указанные циклоалкильные и гетероциклические кольца являются необязательно замещенными одним или двумя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, NH<sub>2</sub> и C<sub>1-3</sub>алкил,

при условии, что только либо R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup>, либо R<sup>4a</sup> и R<sup>4b</sup> связаны вместе, образуя кольцо;

R<sup>3a</sup> представляет собой водород или дейтерий;

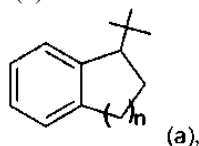
R<sup>3b</sup> представляет собой водород, дейтерий, метил, этил, CD<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>F или CHF<sub>2</sub> и

R<sup>6</sup> представляет собой необязательно замещенный C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенную гетероциклическую группу или необязательно замещенный C<sub>5-10</sub>циклоалкил,

где указанный C<sub>1-6</sub>алкил необязательно замещен одним заместителем, выбранным из группы, включающей гидроксил, C<sub>1-3</sub>алкокси и -OR<sup>a</sup>;

где указанный арил, гетероарил, гетероциклическая группа и C<sub>5-10</sub>циклоалкил являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей: галоген; гидроксил; циано; нитро; C<sub>1-3</sub>алкокси; C<sub>1-3</sub>галогеналкил; C<sub>1-3</sub>галогеналкокси; C<sub>1-6</sub>алкил; C<sub>3-6</sub>циклоалкил; фенил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей: галоген, гидроксил, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>галогеналкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкокси, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членную гетероциклическую группу, фенокси, COOR<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NHC(O)R<sup>b</sup> и NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>; 5-6-членный гетероарил; 5-6-членную гетероциклическую группу, необязательно замещенную одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей: галоген, гидроксил, оксо, NH<sub>2</sub> и C<sub>1-3</sub>алкил; -CH<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; -OR<sup>a</sup>; -C(O)R<sup>a</sup>; -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; -COOR<sup>a</sup>; -SO<sub>2</sub>R<sup>a</sup>; NHC(O)R<sup>a</sup>; и -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>; или

R<sup>5b</sup> и R<sup>6</sup> связаны вместе с образованием необязательно замещенной C<sub>3-7</sub>циклоалкильной группы или необязательно замещенной группы формулы (a)



где n имеет значение 1, 2 или 3 и указанный C<sub>3-7</sub>циклоалкил и группа формулы (a) являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>галогеналкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкокси, C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>3-6</sub>циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членную гетероциклическую группу, бензилокси, COOR<sup>b</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>b</sup>, NHC(O)R<sup>b</sup> и NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>;

каждый R<sup>a</sup> независимо представляет собой необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный гетероарил или необязательно замещенную 4-7-членную гетероциклическую группу,

где указанный фенил и гетероарил являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, нитро, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>галогеналкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкокси и C<sub>1-3</sub>алкил,

где указанная 4-7-членная гетероциклическая группа необязательно замещена одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, оксо, C<sub>1-3</sub>алкокси, C<sub>1-3</sub>галогеналкил, C<sub>1-3</sub>галогеналкокси и C<sub>1-3</sub>алкил; и

каждый R<sup>b</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил; или его фармацевтически приемлемую соль.

Вариант воплощения 2. Соединение согласно варианту воплощения 1, где R<sup>2</sup> представляет собой водород; или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант воплощения 3. Соединение согласно варианту воплощения 2, где R<sup>1</sup> представляет собой водород, галоген или необязательно замещенный C<sub>1-4</sub>алкил; или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант воплощения 4. Соединение согласно варианту воплощения 3, где R<sup>1</sup> представляет собой водород, фтор, хлор или метил; или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант воплощения 5. Соединение согласно варианту воплощения 4, где R<sup>3a</sup> представляет собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, фенил или бензил, и R<sup>3b</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил; или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант воплощения 6. Соединение согласно варианту воплощения 5, где R<sup>3b</sup> представляет собой водород или метил; или

его фармацевтически приемлемая соль.



Вариант воплощения 7. Соединение согласно варианту воплощения 6, где  $R^{3a}$  представляет собой водород, метил или фенил; или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант воплощения 8. Соединение согласно варианту воплощения 7, где  $R^{4a}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный бензил, необязательно замещенный гетероарил или метиленидибензол, где указанные фенильные, бензильные и гетероарильные кольца являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, циано, нитро,  $C_{1-3}$ -алкокси,  $C_{1-3}$ -галогеналкил,  $C_{1-3}$ -галогеналкокси,  $C_{1-6}$ -алкил,  $C_{3-6}$ -циклоалкил, 5-6-членный гетероарил, 5-6-членную гетероциклическую группу, фенокси,  $COOR^b$ ,  $SO_2R^b$ ,  $NHC(O)R^b$  и  $NR^bR^b$  и  $R^{4b}$  представляет собой водород или  $C_{1-3}$ -алкил; или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант воплощения 9. Соединение согласно варианту воплощения 8, где  $R^{4b}$  представляет собой водород или метил; или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант воплощения 10. Соединение согласно варианту воплощения 9, где  $R^{4a}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ -алкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный бензил, необязательно замещенный гетероарил или метиленидибензол; или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант воплощения 11. Соединение согласно варианту воплощения 10, где  $R^{4a}$  представляет собой водород, метил, изопропил, изобутил, трет-бутил, фенил, 4-метоксифенил, 4-фторфенил, бензил или метиленидибензол; или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант воплощения 12. Соединение согласно варианту воплощения 11, где  $R^{5a}$  представляет собой H; или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант воплощения 13. Соединение согласно варианту воплощения 12, где  $R^{5b}$  представляет собой водород, метил, этил или  $CF_3$ .

Вариант воплощения 14. Соединение согласно варианту воплощения 13, где  $R^6$  представляет собой изопропил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный пиразолил, необязательно замещенный пиридинил, 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил или необязательно замещенный  $C_{5-10}$ -циклоалкил; или его фармацевтически приемлемая соль.

Вариант воплощения 15. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение согласно варианту воплощения 1 или его фармацевтически приемлемая соль, и его фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

Вариант воплощения 16. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с мутантным белком IDH, обладающим неоморфной активностью, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения согласно варианту воплощения 1 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту.

Вариант воплощения 17. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с мутантным белком IDH, обладающим неоморфной активностью, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения согласно варианту воплощения 1 или его фармацевтически приемлемой соли и другого терапевтического средства нуждающемуся в этом субъекту.

#### **Общие процедуры синтеза**

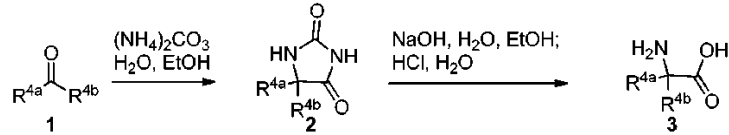
Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, включая стандартную химию. Подходящие способы синтеза представлены на схемах, приведенных ниже.

Соединения формулы (I) можно получить способами, известными в области органического синтеза, как описано частью в следующих далее схемах синтеза. В схемах, описанных ниже, хорошо понятно, что защитные группы для чувствительных или реакционноспособных групп используют в случае необходимости в соответствии с общими принципами или химией. Манипуляции с защитными группами осуществляют в соответствии со стандартными методами органического синтеза (T. W. Greene и P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999). Эти группы удаляют на подходящей стадии синтеза соединения с использованием способов, которые очевидны специалистам в данной области техники. Выбор способов, а также условия реакций и порядок их осуществления должны быть совместимы с получением соединений формулы (I).

Специалисту в данной области техники будет понятно, существует ли стереоцентр в соединениях формулы (I). Соответственно, настоящее изобретение включает оба возможных стереоизомера и включает не только рацемические соединения, но и отдельные энантиомеры и/или, равным образом, диастереомеры. Когда соединение желательно в виде отдельного энантиомера или диастереомера, оно может быть получено путем стереоспецифического синтеза или путем разделения конечного продукта или любого подходящего промежуточного соединения. Разделение конечного продукта, промежуточного соединения или исходного вещества может быть осуществлено любым подходящим способом, известным в данной области техники. Смотри, например, "Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen и L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994).

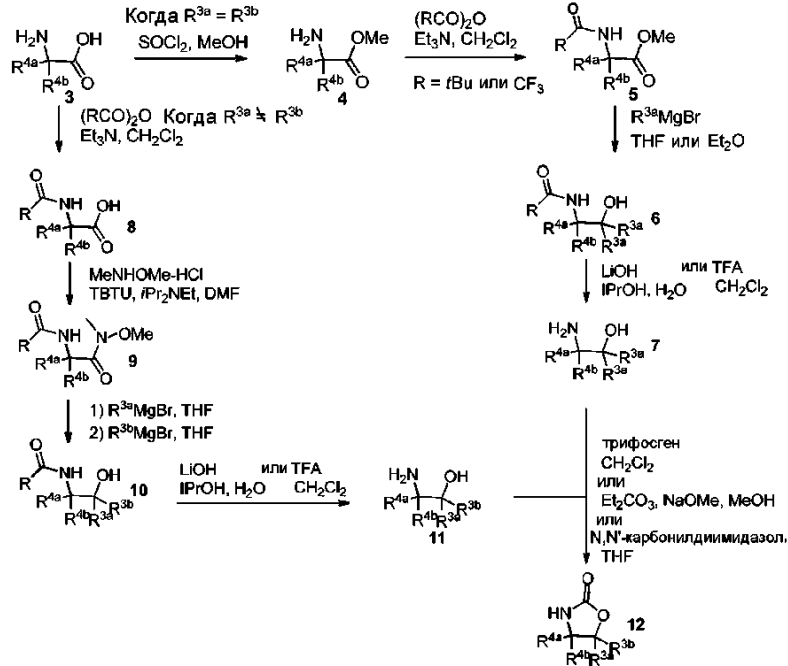
Соединения, описанные в настоящей заявке, могут быть получены из коммерчески доступных исходных веществ или синтезированы с использованием известных органических, неорганических и/или ферментативных процессов.

Схема 1.



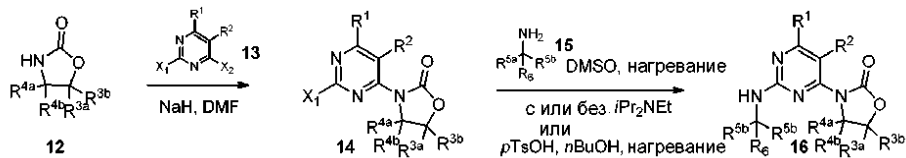
Некоммерческие аминокислоты могут быть получены в соответствии с процедурами схемы 1. Преобразование кетона **1** до соответствующего имидазолидин-2,4-диона **2** с последующим гидролизом обеспечивает аминокислоту **3**.

Схема 2.



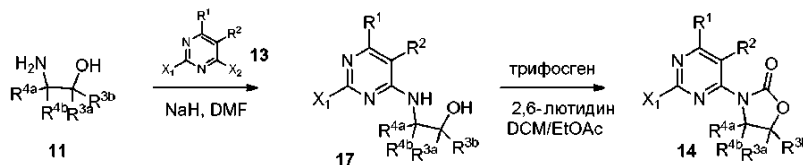
Когда аминокислоты, предшественники оксазолидинона, не являются коммерчески доступными, они могут быть получены из аминокислоты **3**, следуя процедурам схемы 2. Когда  $R^{3a} = R^{3b}$ , защищенный аминокислотный эфир **5** обрабатывают соответствующим реагентом Гриньяра с получением защищенного аминокислотного спирта **6**, который проходит через стадию щелочной или кислотной реакции удаления защиты. Когда  $R^{3a} \neq R^{3b}$ , защищенную аминокислоту **8** преобразовывали в амид Вайнреба **9**, который последовательно обрабатывали разными реагентами Гриньяра с получением защищенного аминокислотного спирта **10**. Либо щелочная, либо кислотная реакция удаления защиты соединения **10** дает соединение **11**. Введение группы  $CO$  в соединение **7** или соединение **11** с получением оксазолидинона **12** достигается с использованием некоторых реагентов, включая (но не ограничиваясь этим) трифосген,  $Et_2CO_3$  или  $N,N'$ -карбонилдиимидазол, как показано на схеме 2.

Схема 3.



Оксазолидинон **12** подвергают реакции сочетания с дигалоген-пиримидином **13** в присутствии  $NaNH$  и полученное соединение **14** обрабатывают первичным амином **15** в различных условиях реакции, как показано на схеме 3, с получением соединения **16**.

Схема 4.



Альтернативно, промежуточное соединение **14** может быть получено сочетанием аминокислотного спирта **11** и дигалогенпиримидина **13** в присутствии основания, такого как диизопропилэтиламин, приводя к промежуточному соединению **17**, которое может быть обработано трифосгеном в присутствии основания, такого как 2,6-лутидин, приводя к промежуточному соединению **14**.

### Способы применения

Соединения по настоящему изобретению являются ингибиторами мутантного белка IDH, обладающего неоморфной активностью, и поэтому полезны для лечения заболеваний или расстройств, связанных с такими белками, включая, но не ограничиваясь, клеточно-пролиферативные расстройства, такие как рак.

Примеры мутантного белка IDH, обладающего неоморфной активностью, представляют собой мутантный IDH1 и мутантный IDH2. Неоморфная активность, связанная с мутантным IDH1 и мутантным IDH2, представляет собой способность продуцировать 2-гидроксиглутарат (2-HG неоморфная активность), конкретно R-2-HG (R-2-HG неоморфная активность). Мутации в IDH1, связанные с 2-HG неоморфной активностью, конкретно R-2-HG неоморфной активностью, включают мутации в остатках 97, 100 и 132, например, G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L и R132V. Мутации в IDH2, связанные с 2-HG неоморфной активностью, конкретно R-2-HG неоморфной активностью, включают мутации в остатках 140 и 172, например, R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G и R172W.

Клеточно-пролиферативные расстройства, связанные с мутантным белком IDH, обладающим неоморфной активностью, включают, но не ограничиваются этим, рак. Примеры таких раковых заболеваний включают острый лимфобластный лейкоз взрослых; острый лимфобластный лейкоз детский; острую гранулоцитарную лейкемию взрослых; рак коры надпочечников; рак коры надпочечников детский; СПИД-ассоциированную лимфому; СПИД-ассоциированные злокачественные опухоли; анальный рак; астроцитому детскую мозжечковую; астроцитому детскую церебральную; рак желчевыводящих путей, внепеченочный; рак мочевого пузыря; рак мочевого пузыря детский; рак кости, остеосаркому/злокачественную фиброзную гистиоцитому; глиому ствола головного мозга детскую; опухоль головного мозга взрослых; опухоль головного мозга, глиому ствола головного мозга детскую; опухоль головного мозга, мозжечковую астроцитому, детскую; опухоль головного мозга, церебральную астроцитому/злокачественную глиому детскую; опухоль головного мозга, эпендимому, детскую; опухоль головного мозга, медуллобластому детскую; опухоль головного мозга, супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли детские; опухоль головного мозга, глиому зрительного пути и гипоталамуса детскую; опухоль головного мозга детскую (другие); рак молочной железы; рак молочной железы и беременность; рак груди детский; рак груди мужской; бронхиальные аденомы/карциномы детские; карциномы опухоли детские; карциномы опухоли, желудочно-кишечные; аденокарциномы; карциному островковых клеток; карциному неизвестного происхождения; лимфому центральной нервной системы, первичную; мозжечковую астроцитому детскую; церебральную астроцитому/злокачественную глиому детскую; рак шейки матки; раковые заболевания детские; хронический лимфобластный лейкоз; хронический миелобластный лейкоз; хронические миелолифферативные расстройства; светло-клеточную саркому сухожильных влагалищ; рак толстой кишки; колоректальный рак детский; кожную Т-клеточную лимфому; рак эндометрия; эпендимому детскую; эпителиальный рак яичников; рак пищевода; рак пищевода детский; семейство опухолей Юинга; экстракраниальную эмбрионально-клеточную опухоль детскую; внегонадную эмбрионально-клеточную опухоль; внепеченочный рак желчевыводящих путей; рак глаз, внутриглазную меланому; рак глаз, ретинобластому; рак желчного пузыря; гастральный рак (рак желудка); гастральный рак (рак желудка) детский; желудочно-кишечные карциномы опухоли; эмбрионально-клеточную опухоль, экстракраниальную детскую; эмбрионально-клеточную опухоль, внегонадную; эмбрионально-клеточную опухоль, яичников;

гестационные трофобластические опухоли; глиому ствола головного мозга детскую; глиому зрительного пути и гипоталамуса детскую; волосатоклеточный лейкоз; рак головы и шеи; гепатоцеллюлярный рак (печени) взрослых (первичный);

гепатоцеллюлярный рак (печени) детский (первичный); лимфому Ходжкина взрослых; лимфому Ходжкина детскую; лимфому Ходжкина во время беременности; гипофарингеальный рак; глиому гипоталамуса и зрительного пути детскую; внутриглазную меланому; карциному островковых клеток (эндокринная поджелудочная железа); саркому Капоши; рак почки; рак гортани; рак гортани детский; острый лимфобластный лейкоз взрослых; острый лимфобластный лейкоз детский; острый миелогенный лейкоз, взрослых; острый миелогенный лейкоз детский; хронический лимфоцитарный лейкоз; хронический миелобластный лейкоз; волосатоклеточный лейкоз; рак полости рта и губ; рак печени, взрослых (первичный); рак печени детский (первичный); рак легких, немелкоклеточный; рак легких, мелкоклеточный; острый лимфобластный лейкоз взрослых; острый лимфобластный лейкоз детский; лимфоцитарный хронический лейкоз; СПИД-ассоциированный лейкоз; лимфому центральной нервной системы (первичная); кожную Т-клеточную лимфому; лимфому Ходжкина взрослых; лимфому Ходжкина детскую; лимфому Ходжкина во время беременности; не-Ходжкинскую лимфому взрослых; не-Ходжкинскую лимфому детскую; не-Ходжкинскую лимфому во время беременности; первичную лимфому центральной нервной системы;

макроглобулинемию Вальденстрема; мужской рак груди; злокачественные мезотелиомы взрослых; злокачественные мезотелиомы детские; злокачественные тимомы; медуллобластому детскую; меланому; внутриглазную меланому; карциному из клеток Меркеля; злокачественную мезотелиому; метастатический плоскоклеточный рак шеи, бессимптомный на ранней стадии; синдром множественных эндокрин-

ных неоплазий детский; множественную миелому/плазматическо-клеточную опухоль;

фунгоидный микоз; миелодиспластические синдромы; хронический миелогенный лейкоз; острый миелогенный лейкоз детский; множественную миелому; хронические миелолипролиферативные расстройства; рак носовой полости и околоносовых пазух; рак носоглотки; рак носоглотки детский; нейробластома; не-Ходжкинскую лимфому, взрослых; не-Ходжкинскую лимфому, детскую; не-Ходжкинскую лимфому во время беременности; немелкоклеточный рак легких; рак ротовой полости, детский; рак ротовой полости и рак губы; рак ротоглотки; остеосаркому/злокачественную фиброзную гистиоцитому кости; рак яичников, детский; эпителиальный рак яичников; эмбрионально-клеточную опухоль яичников; пограничную опухоль яичника; рак поджелудочной железы; рак поджелудочной железы детский; рак поджелудочной железы, островковых клеток; рак придаточных пазух носа и носовой полости; рак парашитовидной железы; рак полового члена; феохромоцитому; пинеальные и супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли детские; опухоли гипофиза; плазматическо-клеточную опухоль/множественную миелому;

плеврального бластома; беременность и рак молочной железы; беременность и лимфому Ходжкина; беременность и не-Ходжкинскую лимфому; первичную лимфому центральной нервной системы; первичный рак печени взрослых; первичный рак печени детский; рак предстательной железы; рак прямой кишки; почечно-клеточный рак (рак почек); почечно-клеточный рак детский; переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника; ретинобластома;

рабдомиосаркому детскую; рак слюнных желез; рак слюнных желез детский; саркому, семейство опухолей Юинга; саркому Капоши; саркому (остеосаркому)/злокачественную фиброзную гистиоцитому кости; саркому, рабдомиосаркому детскую; саркому мягких тканей взрослых; саркому мягких тканей детскую; синдром Сезари; рак кожи; рак кожи детский; рак кожи (меланома); рак кожи из клеток Меркеля; мелкоклеточный рак легких; рак тонкой кишки; саркому мягких тканей, взрослых; саркому мягких тканей, детскую; метастатический плоскоклеточный рак шеи, бессимптомный на ранней стадии; рак желудка (гастральный рак); рак желудка (гастральный рак) детский; супратенториальные примитивные нейроэктодермальные опухоли детские; кожную Т-клеточную лимфому; рак мужских половых желез; тимому детскую; злокачественную тимому; рак щитовидной железы; рак щитовидной железы детский; переходно-клеточный рак почечной лоханки и мочеточника; гестационные трофобластические опухоли; рак неизвестной первичной локализации детский; необычные раковые заболевания у детей; переходно-клеточный рак мочеточника и почечной лоханки; рак уретры; саркому матки; вагинальный рак; глиому зрительного пути и гипоталамуса детскую; рак вульвы; макроглобулинемию Вальденстрема и опухоль Вильмса.

В другом варианте воплощения раковое заболевание, связанное с мутантным белком IDH, обладающим неоморфной активностью, представляет собой рак мозга, такой как астроцитарная опухоль (например, пилоцитарная астроцитома, субэпендимальная гигантоклеточная астроцитома, диффузная астроцитома, плеоморфная ксантоастроцитома, анапластическая астроцитома, астроцитома, гигантоклеточная глиобластома, глиобластома, вторичная глиобластома, первичная глиобластома взрослых и первичная педиатрическая глиобластома);

олигодендроглиальная опухоль (например, олигодендроглиома и анапластическая олигодендроглиома); олигоастроцитарная опухоль (например, олигоастроцитома и анапластическая олигоастроцитома); эпендимома (например, миксопапиллярная эпендимома и анапластическая эпендимома); медуллобластома; примитивная нейроэктодермальная опухоль, шваннома, менингиома, атипичная менингиома, анапластическая менингиома; и аденома гипофиза. В другом варианте воплощения, рак мозга представляет собой глиому, мультиформную глиобластома, параганглиому или супратенториальные примордиальные нейроэктодермальные опухоли (sPNET).

В другом варианте воплощения раковое заболевание, связанное с мутантным белком IDH, обладающим неоморфной активностью, представляет собой лейкоз, такой как острый гранулоцитарный лейкоз (AML), миелодиспластический синдром (MDS), хронический миелобластный лейкоз (CMML), миелолипролиферативные новообразования (MPN), MDS.MPN, включая хронический миеломоноцитарный лейкоз, пост-MDS AML, пост-MPN AML, пост-MDS/MPN AML, del(5q)-ассоциированный высокий риск MDS или AML, blast-фазный хронический миелобластный лейкоз, ангиоиммунобластомную лимфому и острый лимфобластный лейкоз.

В другом варианте воплощения раковое заболевание, связанное с мутантным белком IDH, обладающим неоморфной активностью, представляет собой рак кожи, включая меланому.

В другом варианте воплощения раковое заболевание, связанное с мутантным белком IDH, обладающим неоморфной активностью, представляет собой рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак толстой кишки или рак легких.

В другом варианте воплощения раковое заболевание, связанное с мутантным белком IDH, обладающим неоморфной активностью, представляет собой саркому, включая центральную хондросаркому, центральную и периостальную хондрому и фибросаркому.

В другом варианте воплощения раковое заболевание, связанное с мутантным белком IDH, обладающим неоморфной активностью, представляет собой холангиокарциному.

Другое заболевание или расстройство, связанное с мутантным белком IDH, обладающим R-2-HG неоморфной активностью, представляет собой D-2-гидроксиглутарикацидурию.

Другое заболевание или расстройство, связанное с мутантным белком IDH, обладающим R-2-HG неоморфной активностью, представляет собой болезнь Диллер и синдром Мафуччи.

Используемый в настоящей заявке термин "неоморфная активность" относится к приобретению новой активности белка, которой не обладает белок дикого типа или не проявляет ее в значительной степени. Например, неоморфная активность, связанная с мутантной формой IDH1 и IDH2, представляет собой способность восстановления альфа-кетоглутарата до 2-гидроксиглутарата (то есть, 2-HG, конкретно R-2-HG). Форма дикого типа IDH1 и IDH2 не обладает способностью восстановления альфа-кетоглутарата до 2-гидроксиглутарата (то есть, 2-HG, конкретно R-2-HG), или, если она все же обладает такой способностью, она не продуцирует значительные (то есть, опасные или болезнетворные) количества 2-HG.

Используемый в настоящей заявке термин "субъект" относится к животному. Обычно животное является млекопитающим. Субъект также относится, например, к приматам (например, людям, мужчинам или женщинам), коровам, овцам, козам, лошадям, собакам, кошкам, кроликам, крысам, мышам, рыбам, птицам и подобным. В некоторых вариантах воплощения, субъект представляет собой примата. Еще в других вариантах воплощения субъектом является человек.

Используемый в настоящей заявке термин "терапевтически эффективное количество" по отношению к соединению по настоящему изобретению означает количество соединения, достаточное для лечения заболевания или состояния субъекта, но достаточно низкое для того, чтобы избежать серьезных побочных эффектов (при разумном соотношении польза/риск), согласно взвешенной медицинской точке зрения. Терапевтически эффективное количество соединения будет меняться в зависимости от конкретного выбранного соединения (например, с учетом активности, эффективности и периода полужизни соединения); выбранного пути введения; состояния, подлежащего лечению; тяжести состояния, подлежащего лечению; возраста, размера, массы тела и физического состояния субъекта, подлежащего лечению; истории болезни субъекта, подлежащего лечению; продолжительности лечения; характера сопутствующей терапии; желаемого терапевтического эффекта; и подобных факторов, и может быть определено обычным специалистом в данной области.

Используемый в настоящей заявке, термин "лечить", "лечащий" или "лечение" любого заболевания или расстройства относится, в одном варианте воплощения, к улучшению заболевания или расстройства (то есть, замедлению или подавлению или снижению развития заболевания или, по меньшей мере, одного из его клинических симптомов). В другом варианте воплощения "лечить", "лечащий" или "лечение" относится к облегчению или улучшению, по меньшей мере, одного физического параметра, включая те, которые могут быть не различимы пациентом. В другом варианте воплощения "лечить", "лечащий" или "лечение" относится к регулированию заболевания или расстройства, либо физически, (например, стабилизация явных симптомов), физиологически, (например, стабилизация физического параметра) или обоими способами. В другом варианте воплощения, "лечить", "лечащий" или "лечение" относится к предотвращению или задержке возникновения или развития или прогрессирования заболевания или расстройства.

Используемый в настоящей заявке, субъект является "нуждающимся в" лечении, если такой субъект получит от такого лечения преимущества с точки зрения биологической, медицинской или качества жизни.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить любым подходящим способом, включая пероральное и парентеральное введение. Парентеральное введение обычно осуществляют путем инъекции или инфузии, и включает внутривенные, внутримышечные и подкожные инъекции или инфузии.

Соединения по настоящему изобретению можно вводить разово или в соответствии со схемой введения, где определенное количество доз вводят через различные интервалы времени в течение заданного периода времени. Например, дозы можно вводить один, два, три или четыре раза в день. Дозы можно вводить, пока не будет достигнут желаемый терапевтический эффект, или неопределенно долго для поддержания желательного терапевтического эффекта. Подходящие схемы введения для соединения по настоящему изобретению зависят от фармакокинетических свойств этого соединения, например, абсорбции, распределения и периода полувыведения, которые могут быть определены специалистом в данной области. Кроме того, подходящие схемы введения, включая длительность таких схем введения, для соединения по настоящему изобретению зависят от заболевания или состояния, подлежащего лечению, тяжести заболевания или состояния, возраста и физического состояния субъекта, подлежащего лечению, истории болезни субъекта, подлежащего лечению, характера сопутствующей терапии, желаемого терапевтического эффекта и подобных факторов в пределах знаний и опыта специалиста в данной области. Кроме того, такому специалисту в данной области также будет понятно, что может потребоваться корректировка подходящих схем введения с учетом конкретной реакции субъекта на используемую схему введения или с течением времени, если конкретный субъект будет нуждаться в изменениях. Типичные суточные дозы могут варьироваться в зависимости от конкретного выбранного пути введения. Типичные суточные дозы для перорального введения для человека с массой тела приблизительно 70 кг находятся в диапазоне от примерно 5 мг до примерно 500 мг соединения формулы (I).

Один вариант воплощения настоящего изобретения обеспечивает способ лечения заболевания или расстройства, связанного с мутантной формой IDH, обладающей неоморфной активностью, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) субъекту, нуждающемуся в лечении таким соединением. В одном варианте воплощения, заболевание или расстройство, связанное с мутантной формой IDH, обладающей неоморфной активностью, представляет собой клеточно-пролиферативное расстройство. В другом варианте воплощения, клеточнопролиферативное расстройство представляет собой раковое заболевание. В другом варианте воплощения, раковое заболевание представляет собой раковое заболевание, связанное с мутантной IDH1, обладающей 2-HG неоморфной активностью, или мутантной IDH2, обладающей 2-HG неоморфной активностью. В другом варианте воплощения неоморфная активность представляет собой R-2-HG неоморфную активность. В другом варианте воплощения раковое заболевание связано с мутантной IDH1, обладающей 2-HG или R-2-HG неоморфной активностью, имеющей мутацию на остатках 97, 100 или 132, такую как G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L и R132V. В другом варианте воплощения раковое заболевание связано с мутантной IDH2, обладающей 2-HG или R-2-HG неоморфной активностью, имеющей мутацию на остатках 140 или 172, например, R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G и R172W. В другом варианте воплощения раковое заболевание представляет собой рак мозга, лейкоз, рак кожи, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак толстой кишки, рак легких или саркому. В другом варианте воплощения раковое заболевание представляет собой глиому, мультиформную глиобластому, параганглиому, супратенториальные примордиальные нейроэктодермальные опухоли, острый гранулоцитарный лейкоз, миелодиспластический синдром, хронический миелобластный лейкоз, меланому, опухоли предстательной железы, щитовидной железы, толстой кишки, легких, центральную хондросаркому, центральную и периостальную хондрому, фибросаркому и холангиокарциному.

Другой вариант воплощения настоящего изобретения обеспечивает способ лечения заболевания или расстройства, связанного с мутантной формой IDH, обладающей R-2-HG неоморфной активностью, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с формулой (I) нуждающемуся в этом субъекту, где заболевание или расстройство представляет собой D-2-гидроксиглутарикацидурию, болезнь Оллье или синдром Маффуччи.

Другой вариант воплощения настоящего изобретения обеспечивает применение соединения формулы (I) в терапии. В следующем варианте воплощения терапия направлена на заболевание или расстройство, связанное с мутантной формой IDH, обладающей неоморфной активностью. В другом варианте воплощения терапия направлена на клеточнопролиферативное расстройство, связанное с мутантной формой IDH, обладающей неоморфной активностью. В другом варианте воплощения терапия направлена на раковое заболевание. В другом варианте воплощения терапия направлена на раковое заболевание, связанное с мутантным белком IDH, обладающим неоморфной активностью, таким как мутантная IDH1, обладающая 2-HG неоморфной активностью, или мутантная IDH2, обладающая 2-HG неоморфной активностью. В другом варианте воплощения неоморфная активность представляет собой R-2-HG неоморфную активность. В другом варианте воплощения раковое заболевание связано с мутантной IDH1, обладающей 2-HG или R-2-HG неоморфной активностью, имеющей мутацию на остатках 97, 100 или 132, такую как G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L и R132V. В другом варианте воплощения раковое заболевание связано с мутантной IDH2, обладающей 2-HG или R-2-HG неоморфной активностью, имеющей мутацию на остатке R140 или 172, например, R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G и R172W. В другом варианте воплощения раковое заболевание представляет собой рак мозга, лейкомию, рак кожи, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак толстой кишки, рак легких или саркому. В другом варианте воплощения раковое заболевание представляет собой глиому, мультиформную глиобластому, параганглиому, супратенториальные примордиальные нейроэктодермальные опухоли, острый гранулоцитарный лейкоз, миелодиспластический синдром, хронический миелобластный лейкоз, меланому, опухоли предстательной железы, щитовидной железы, толстой кишки, легких, центральную хондросаркому, центральную и периостальную хондрому, фибросаркому и холангиокарциному.

Другой вариант воплощения настоящего изобретения обеспечивает применение соединения формулы (I) в терапии, где терапия представляет собой D-2-гидроксиглутарикацидурию, болезнь Оллье или синдром Маффуччи.

Другой вариант воплощения настоящего изобретения обеспечивает применение соединения в соответствии с формулой (I) для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с мутантной формой IDH, обладающей неоморфной активностью. В одном варианте воплощения заболевание или расстройство, связанное с мутантной формой IDH, обладающей неоморфной активностью, представляет собой клеточнопролиферативное расстройство. В другом варианте воплощения клеточно-пролиферативное расстройство представляет собой раковое заболевание. В другом варианте воплощения раковое заболевание представляет собой раковое заболевание, связанное с мутантным белком IDH, обладающим неоморфной активностью, таким как мутантная IDH1, обладающая 2-HG неоморфной активностью, или мутантная IDH2, обладающая 2-HG неоморфной активностью. В другом варианте воплощения неоморфная активность представляет собой R-2-HG неоморфную активность. В

другом варианте воплощения раковое заболевание связано с мутантной IDH1, обладающей 2-HG или R-2-HG неоморфной активностью, имеющей мутацию на остатках 97, 100 или 132, такую как G97D, R100Q, R132H, R132C, R132S, R132G, R132L и R132V. В другом варианте воплощения раковое заболевание связано с мутантной IDH2, обладающей 2-HG или R-2-HG неоморфной активностью, имеющей мутацию на остатках 140 или 172, например, R140Q, R140G, R172K, R172M, R172S, R172G и R172W. В другом варианте воплощения раковое заболевание представляет собой рак мозга, лейкемию, рак кожи, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак толстой кишки, рак легких или саркому. В другом варианте воплощения раковое заболевание представляет собой глиому, мультиформную глиобластому, параганглиому, супратенториальные примордиальные нейроэктодермальные опухоли, острый гранулоцитарный лейкоз, миелодиспластический синдром, хронический миелобластный лейкоз, меланому, опухоли предстательной железы, щитовидной железы, толстой кишки, легких, центральную хондросаркому, центральную и периостальную хондрому, фибросаркому и холангиокарциному.

Другой вариант воплощения настоящего изобретения обеспечивает применение соединения в соответствии с формулой (I) для получения лекарственного средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с мутантной формой IDH, обладающей R-2-HG неоморфной активностью, где заболевание или расстройство представляет собой D-2-гидроксиглутарикацидурию, болезнь Оллье или синдром Маффуччи.

### Композиции

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, включающую соединение формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены и упакованы в компактную форму, в которой терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению можно извлечь и затем дать субъекту, такую как форма с порошками или сиропами. Альтернативно, фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены и упакованы в единичной лекарственной форме, в которой каждая физически дискретная единица содержит терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению. При получении в единичной лекарственной форме фармацевтические композиции по настоящему изобретению обычно содержат от около 5 до 500 мг соединения формулы (I).

Используемый в настоящей заявке термин "фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент" означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или носитель, которые, например, включены в данную форму или согласованы с фармацевтической композицией. Каждый эксципиент должен быть совместимым с другими ингредиентами фармацевтической композиции, когда они смешаны таким образом, что взаимодействия, которые могли бы существенно снизить эффективность соединения по настоящему изобретению при введении субъекту, и взаимодействия, которые привели бы к фармацевтическим композициям, которые не являются фармацевтически приемлемыми, предотвращены. Кроме того, каждый эксципиент должен, конечно, быть достаточно высокой степени чистоты, чтобы сделать его фармацевтически приемлемым.

Соединение по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент(ы) как правило, будут приготовлены в лекарственной форме, приспособленной для введения субъекту желаемым способом введения. Например, лекарственные формы включают те формы, которые адаптированы для (1) перорального введения, такие как таблетки, капсулы, капли, драже, пастилки, порошки, сиропы, эликсиры, суспензии, растворы, эмульсии, саше и облатки; и (2) парентерального введения, такие как стерильные растворы, суспензии и порошки для разведения. Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты будут варьироваться в зависимости от конкретной выбранной лекарственной формы. Кроме того, подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны для конкретной функции, которую они могут выполнять в композиции. Например, определенные фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны по их способности упростить получение однородных лекарственных форм. Определенные фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны по их способности упростить получение стабильных лекарственных форм. Определенные фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны по их способности упростить доставку или транспортировку соединения или соединений по настоящему изобретению, вводимых субъекту один раз, от одного органа или части тела в другой орган или другую часть тела. Определенные фармацевтически приемлемые эксципиенты могут быть выбраны по их способности стимулировать соблюдение больным режима и схемы лечения.

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты включают следующие виды эксципиентов: разбавители, смазывающие вещества, связующие вещества, разрыхлители, наполнители, вещества, способствующие скольжению; гранулирующие агенты, покрывающие агенты, смачивающие агенты, растворители, соразтворители, суспендирующие агенты, эмульгаторы, подсластители, ароматизаторы, маскирующие аромат агенты, красители; вещества, предотвращающие слипание; увлажнители, хелатирующие агенты, пластификаторы, повышающие вязкость агенты, антиоксиданты, консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества и буферные агенты.

Квалифицированные специалисты обладают знаниями и умениями в данной области, чтобы дать им

возможность выбрать подходящие фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты в соответствующих количествах для использования в изобретении. Кроме того, существует ряд ресурсов, доступных специалисту в данной области, которые описывают фармацевтически приемлемые носители и эксципиенты и могут быть полезны в выборе подходящих фармацевтически приемлемых носителей и эксципиентов. Примеры включают Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited) и The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association и the Pharmaceutical Press).

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению получены с использованием методик и способов, известных специалистам в данной области техники. Некоторые способы, обычно используемые в данной области техники, описаны в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

В одном аспекте, изобретение относится к твердой лекарственной форме для перорального использования, такой как таблетка или капсула, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по настоящему изобретению и разбавитель или наполнитель. Подходящие разбавители или наполнители включают лактозу, сахарозу, декстрозу, маннит, сорбит, крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинированный крахмал), целлюлозу и ее производные, (например, микрокристаллическую целлюлозу), сульфат кальция и двухосновный фосфат кальция. Пероральная твердая лекарственная форма может дополнительно содержать связующее. Подходящие связующие включают крахмал (например, кукурузный крахмал, картофельный крахмал и предварительно желатинированный крахмал), желатин, гуммиарабик, альгинат натрия, альгиновую кислоту, трагакант, гуаровую камедь, повидон и целлюлозу и ее производные (например, микрокристаллическую целлюлозу). Пероральная твердая лекарственная форма может дополнительно содержать разрыхлитель. Подходящие разрыхлители включают кросповидон, крахмалгликолят натрия, кроскармелозу, альгиновую кислоту и натрий карбоксиметилцеллюлозу. Пероральная твердая лекарственная форма может дополнительно содержать смазывающее вещество. Подходящие смазочные вещества включают стеариновую кислоту, стеарат магния, стеарат кальция и тальк.

В случае необходимости, единичная доза композиции для перорального введения может быть микроинкапсулирована.

Композиция может также быть получена, чтобы продлить или поддерживать высвобождение как, например, путем покрытия или встраиванием частиц материала в полимеры, воск или подобное.

Соединения по настоящему изобретению также могут быть соединены с растворимыми полимерами в качестве носителей лекарственных средств. Такие полимеры могут включать поливинилпирролидон, пирансополимер, полигидроксипропилметакриламидфенол, полигидроксиэтиласпартамидфенол или полиэтиленоксидполилизин, замещенные пальмитоильными остатками. Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут быть соединены с классом биоразлагаемых полимеров, полезных для достижения контролируемого высвобождения лекарственного средства, например, полимолочной кислотой, полиэпсилонкапролактоном, полигидроксимасляной кислотой, полиортоэфирами, полиацетатами, полидигидропиранами, полицианакрилатами и попеременно-шитыми или амфипатическими блоксополимерами гидрогелей.

В другом аспекте, изобретение относится к жидкой пероральной лекарственной форме. Жидкости для перорального применения, такие как раствор, сиропы и эликсиры, могут быть приготовлены в форме единичной дозы, таким образом, что данное количество содержит заранее определенное количество соединения по настоящему изобретению. Сиропы могут быть получены путем растворения соединения по настоящему изобретению в достаточно ароматизированном водном растворе; тогда как эликсиры готовят при помощи нетоксичного спиртового носителя. Суспензии могут быть формулированы диспергированием соединения по настоящему изобретению в нетоксичном носителе. Солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этоксилированные изостеариловые спирты и полиоксиэтиленсорбитоловые эфиры, консерванты, вкусовые добавки, такие как масло перечной мяты или другие натуральные подсластители, или сахарин или другие искусственные подсластители и подобные, также могут быть добавлены.

В другом аспекте, изобретение относится к парентеральному введению. Фармацевтические композиции, адаптированные для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекций, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты и растворенные вещества, которые делают композицию изотонической, с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие агенты и загустители. Композиции могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, запаянных ампулах и флаконах, и могут храниться в состоянии сухой заморозки (лиофилизированном), требующем только добавления стерильного жидкого носителя, например, воды для инъекций, непосредственно перед использованием. Растворы для инъекций, приготовленные для немедленного приема, и суспензии можно получить из стерильных порошков, гранул и таблеток.

#### **Комбинации**

Соединение по настоящему изобретению можно вводить либо одновременно с, либо до или после, одного или нескольких других терапевтических средств. Соединение по настоящему изобретению можно



вводить отдельно, одним и тем же или разными путями введения или вместе в одной фармацевтической композиции, как и другое средство (средства).

В одном варианте воплощения, изобретение обеспечивает продукт, содержащий соединение формулы (I) и, по меньшей мере, одно другое терапевтическое средство в качестве объединенного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии. В одном варианте воплощения, терапия представляет собой лечение заболевания или расстройства, связанного с мутантной формой IDH. Продукты, предоставленные как объединенный препарат, включают композицию, содержащую соединение формулы (I) и другое терапевтическое средство(средства) совместно в одной и той же фармацевтической композиции, или соединение формулы (I) и другое терапевтическое средство(средства) в отдельной форме, например в форме набора.

В одном варианте воплощения изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (I) и другое терапевтическое средство(средства). Необязательно, фармацевтическая композиция может включать его фармацевтически приемлемый эксципиент, как описано выше.

В одном варианте воплощения изобретение обеспечивает набор, содержащий две или более отдельных фармацевтических композиций, по меньшей мере одна из которых содержит соединение формулы (I). В одном варианте воплощения набор содержит средства для раздельного хранения указанных композиций, такие как контейнер, разделенный флакон или разделенный пакет из фольги. Пример такого набора представляет собой блистерную упаковку, как правило, используемую для упаковки таблеток, капсул и подобного.

Набор по настоящему изобретению может быть использован для введения различных лекарственных форм, например, пероральных и парентеральных, для введения отдельных композиций с различными интервалами дозирования или для титрования отдельных композиций относительно друг друга. Для оказания помощи соблюдения режима и схемы лечения набор по настоящему изобретению, как правило, содержит инструкции по введению.

В комбинированной терапии по настоящему изобретению соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство может быть изготовлено и/или сформулировано одними и теми же или разными производителями. Более того, соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство могут быть объединены в составе комбинированной терапии: (i) до выпуска комбинированного препарата для врача (например, в случае набора, содержащего соединение по настоящему изобретению и другое терапевтическое средство); (ii) самим врачом (или под руководством врача) незадолго до введения; (iii) у самого пациента, например, во время последовательного введения соединения по настоящему изобретению и другого терапевтического средства.

Соответственно, изобретение обеспечивает применение соединения формулы (I) для лечения заболевания или расстройства, связанного с мутантной формой IDH, где лекарственное средство получено для введения с другим терапевтическим средством. Изобретение также обеспечивает применение другого терапевтического средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с мутантной формой IDH, где лекарственное средство вводят с соединением формулы (I).

Изобретение также обеспечивает соединение формулы (I) для использования в способе лечения заболевания или расстройства, связанного с мутантной формой IDH, где соединение формулы (I) получают для введения с другим терапевтическим средством. Изобретение также обеспечивает другое терапевтическое средство для использования в способе лечения заболевания или расстройства, связанного с мутантной формой IDH, где другое терапевтическое средство получают для введения с соединением формулы (I). Изобретение также обеспечивает соединение формулы (I) для использования в способе лечения заболевания или расстройства, связанного с мутантной формой IDH, где соединение формулы (I) вводят с другим терапевтическим средством. Изобретение также обеспечивает другое терапевтическое средство для использования в способе лечения заболевания или расстройства, связанного с мутантной формой IDH, где другое терапевтическое средство вводят с соединением формулы (I).

Изобретение также обеспечивает применение соединения формулы (I) для лечения заболевания или расстройства, связанного с мутантной формой IDH, где пациента ранее (например, в течение 24 ч) лечили другим терапевтическим средством. Изобретение также обеспечивает применение другого терапевтического средства для лечения заболевания или расстройства, связанного с мутантной формой IDH, пациента ранее (например, в течение 24 ч) лечили соединением формулы (I).

В одном варианте воплощения, другое терапевтическое средство выбирают из: ингибиторов рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), ингибиторов топоизомеразы II, ингибиторов смягчения, алкилирующих средств, противоопухолевых антибиотиков, антиметаболитов, ретиноидов и других цитотоксических средств.

Примеры ингибиторов рецептора фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) включают, но не ограничиваются этим, бевацизумаб (продаваемый под товарным знаком Avastin® производителем Genentech/Roche), акситиниб, (N-метил-2-[[3-[(E)-2-пиридин-2-илэтил]-1H-индазол-6-ил]сульфанил]бензамид, также известный как AG013736 и описан в публикации PCT № WO 01/002369), Бриваниб Аланинат ((S)-((R)-1-(4-(4-фтор-2-метил-1H-индол-5-илокси)-5-метилпиirroло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-илокси)пропан-2-ил) 2-аминопропаноат, также известный как BMS-582664), мотесаниб (N-(2,3-дигидро-

3,3-диметил-1Н-индол-6-ил)-2-[(4-пиридинилметил)амино]-3-пиридинкарбоксамид и описан в РСТ публикации No. WO 02/066470), пасиреотид (также известный как SOM230 и описан в РСТ публикации № WO 02/010192) и сорафениб (выпускаемый под торговым названием Nexavar®).

Примеры ингибиторов топоизомеразы II, включают, но не ограничиваются этим, этопозид (также известный как VP-16 и этопозидфосфат, продаются под торговыми марками Toposar®, VePesid® и Etoporphos®) и тенипозид (также известный как VM-26, выпускаемый под торговым наименованием Vumon®).

Примеры алкилирующих средств включают, но не ограничиваются этим, темозоломид (продается под торговыми марками Temodar® и Temodal® производителем Schering-Plough/Merck), дактиномицин (также известный как актиномицин-D и выпускаемый под торговым наименованием Cosmegen®), мельфалан (также известный как L-PAM, L-сарколизин и фенилаланинмустанд, выпускаемый под торговым наименованием Alkeran®), альтретамин (также известный как гексаметилмеламин (НММ), выпускаемый под торговым наименованием Hexalen®), кармустин (выпускаемый под торговым наименованием BiCNU®), бендамустин (выпускаемый под торговым наименованием Treanda®), бусульфан (продается под торговыми марками Busulfex® и Myleran®), карбоплатин (выпускаемый под торговым наименованием Paraplatin®), ломустин (также известный как CCNU, выпускаемый под торговым наименованием CeeNU®), цисплатин (также известный как CDDP, продается под торговыми марками Platinol® и Platinol®-AQ), хлорамбуцил (выпускаемый под торговым наименованием Leukeran®), циклофосфамид (продается под торговыми марками Cytosan® и Neosar®), дакарбазин (также известный как DTIC, DIC и имидазолкарбоксамид, выпускаемый под торговым наименованием DTIC-Dome®), альтретамин (также известный как гексаметилмеламин (НММ), выпускаемый под торговым наименованием Hexalen®), ифосфамид (выпускаемый под торговым наименованием Ifex®), прокарбазин (выпускаемый под торговым наименованием Matulane®), мехлорэтамин (также известный как азотистый иприт, мустин и мехлорэтамингидрохлорид, выпускаемый под торговым наименованием Mustargen®), стрептозоцин (выпускаемый под торговым наименованием Zanosar®), тиотепа (также известный как тиофосфоамид, TESPА и TSPA и выпускаемый под торговым наименованием Tioprex®).

Примеры противоопухолевых антибиотиков включают, но не ограничиваются этим, доксорубин (продается под торговыми марками Adriamycin® и Rubex®), блеомицин (выпускаемый под торговым наименованием Iepoxane®), даунорубин (также известный как даунорубингидрохлорид, дауномицин и рубидомицингидрохлорид, выпускаемый под торговым наименованием Cerubidine®), даунорубин липосомальный (даунорубинцитратлипосома, выпускаемый под торговым наименованием DaunoXome®), митоксантрон (также известный как DHAD, выпускаемый под торговым наименованием Novantrone®), эпирубин (выпускаемый под торговым наименованием Ellence™), идарубин (продается под торговыми марками Idamycin®, Idamycin PFS®) и митомицин С (выпускаемый под торговым наименованием Mutamycin®).

Примеры антиметаболитов включают, но не ограничиваются этим, кларибин (2-хлордеоксиаденозин, выпускаемый под торговым наименованием Leustatin®), 5-фторурацил (выпускаемый под торговым наименованием Adrucil®), 6-тиогуанин (выпускаемый под торговым наименованием Purinethol®), пеметрексед (выпускаемый под торговым наименованием Alimta®), цитарабин (также известный как арабинозилцистеин (Ara-C), выпускаемый под торговым наименованием Cytosar-U®), цитарабин липосомальный (также известный как Liposomal Ara-C, выпускаемый под торговым наименованием DepoCyt™), децитабин (выпускаемый под торговым наименованием Dacogen®), гидроксимочевина (продается под торговыми марками Hydrea®, Droxia™ и Mylocel™), флюдарабин (выпускаемый под торговым наименованием Fludara®), флоксуридин (выпускаемый под торговым наименованием FUDR®), кладрибин (также известный как 2-хлордеоксиаденозин (2-CdA), выпускаемый под торговым наименованием Leustatin™), метотрексат (также известный как аметоптерин, метотрексат натрия (MTX), продается под торговыми марками Rheumatrex® и Trexall™) и пентостатин (выпускаемый под торговым наименованием Nipent®).

Примеры ретиноидов включают, но не ограничиваются этим, алитретиноин (выпускаемый под торговым наименованием Panretin®), третиноин (вся-транс-ретиноевая кислота, также известный как АТРА, выпускаемый под торговым наименованием Vesanoïd®), Изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота, продается под торговыми марками Accutane®, Amnesteem®, Claravis®, Clarus®, Decutan®, Isotane®, Izotect®, Oratane®, Isotret® и Sotret®) и бексаротен (выпускаемый под торговым наименованием Targretin®).

Примеры других цитотоксических средств включают, но не ограничиваются этим, триоксид мышьяка (выпускаемый под торговым наименованием Trisenox®), аспарагиназа (также известная как L-аспарагиназа и Erwinia L-аспарагиназа, продается под торговыми марками Elspar® и Kidrolase®).

#### **Промежуточные соединения и примеры**

Следующие далее примеры предназначены быть только иллюстративными, и не ограничивают ка-

ким-либо образом. Если не указано иное, следующие Промежуточные соединения и соединения примеров очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с использованием колонок Re-diSep® Rf от Teledyne Isco, Inc. Используемые сокращения означают те, которые являются общепринятыми в данной области или означают следующее:

ACN - ацетонитрил  
 BSA - бычий сывороточный альбумин  
 C - Цельсий  
 CDI - 1,1'-карбонилдиимидазол  
 D - Дуплет  
 Dd - дуплет дуплетов  
 DAST - трифторид диэтиламиносеры  
 DEAD - диэтилазодикарбоксилат  
 DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин  
 DMF - N,N-диметилформамид  
 DMSO - Диметилсульфоксид  
 DTT - Дитиотреитол  
 EtOAc - Этилацетат  
 EtOH - Этанол  
 G - Грамм  
 H - час(ы)  
 HATU 2-(1H-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилурионий гексафторфосфат  
 HEPES 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтилансульфоновая кислота  
 ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография  
 Основание Хюнига N,N-диизопропилэтиламин  
 Kg - Килограмм  
 L - Литр  
 LC - жидкостная хроматография  
 ЖХМС - жидкостная хроматография и масс-спектрометрия  
 MeOH - Метанол  
 MS - масс-спектрометрия  
 M - Мультиплет  
 Min - Минуты  
 mL - миллилитр(ы)  
 мкМ - Микромолярный  
 m/z - соотношение массы к заряду  
 nm - Нанометр  
 nM - Наномолярный  
 N - Нормальный  
 NADPH - Никотинамидадениндинуклеотидфосфат  
 NMPN-метилпирролидон  
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс  
 PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> комплекс 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладий (II)дихлорида дихлорметана  
 pTsOH пара-толуолсульфоновая кислота  
 rac - Рацемический  
 Rt - время удерживания  
 S - Синглет  
 sat. - Насыщенный  
 t - Триплет  
 TBTU - O-(Бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионий тетрафторборат  
 TCEP - трис(2-карбоксиил)фосфин  
 TEA - Триэтиламин  
 TFA - трифторуксусная кислота  
 THF - Тетрагидрофуран  
 TLC - тонкослойная хроматография  
 TMS-CN - Триметилсилилцианид

### Измерительные приборы

#### ЖХМС:

Данные ЖХМС (также называемые в настоящей заявке как просто MS) записывали с использованием Waters System (Acuity UPLC и масс-спектрометр Micromass ZQ; Колонка: Acuity HSS C18 1,8- $\mu$ m, 2,1 $\times$ 50 мм; градиент: 5-95% ацетонитрил в воде с 0,05% TFA в течение 1,8 мин; скорость потока 1,2 мл/мин; диапазон молекулярной массы 200-1500; напряжение на конусе 20 V; температура колонки 50°C). Все массы, о которых сообщалось, представляют собой массы протонированных исходных ионов, если не указано иное.

#### Масс-спектрометрия высокого разрешения (HRMS):

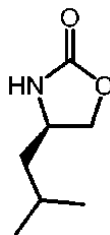
HRMS Способ А: данные ESI-MS записывали с использованием Synapt G2 HDMS (TOF масс-спектрометр, Waters) с источником ионизации электрораспылением. Разрешение системы MS составляло примерно 15000. Лейцин Энкефалин был использован в качестве фиксированной массы (внутренние стандарты), который вводили через фиксирующий распыляющий зонд. Соединение отбирали в масс-спектрометр при помощи UPLC (Acquity, Waters) из зонда для отбора проб. Разделение осуществляли на колонке Acquity UPLC BEH C18 1 $\times$ 50 мм при скорости потока 0,2 мл/мин с градиентом от 5 до 95% в течение 3 мин. Растворитель А представлял собой воду с 0,1% муравьиной кислотой и растворитель В представлял собой ацетонитрил с 0,1% муравьиной кислотой. Обнаружили, что точность массы системы была <5 частей на миллион с фиксированной массой.

HRMS Способ В: данные LC-MS/ESI-MS записывали на Acquity G2 Xevo QToF - Rs(FWHM) >20000 точность <5 частей на миллион. Разделение осуществляли на колонке Acquity CSH 1,7  $\mu$ m 2,1 $\times$ 50 мм - 50°C элюент А: вода + 3,75 мМ ацетат аммония. Элюент В: ацетонитрил. Градиент: от 2 до 98% В в 4,4 мин - поток 1,0 мл/мин.

HRMS способы А и В упоминаются по всей заявке как HRMS (А) или HRMS (В) соответственно.

### Промежуточные соединения

Промежуточное соединение А: (R)-4-изобутилоксазолидин-2-он



К охлажденному (4°C) раствору (R)-2-амино-4-метилпентан-1-ола (2,98 г, 25,4 ммоль) и триэтиламина (7,6 мл, 54 ммоль, 2,1 экв.) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (80 мл) добавляли по каплям раствор трифосгена (2,52 г, 8,49 ммоль, 0,334 экв.) в 10 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивали при 4°C в течение 15 мин, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительного часа. Смесь обрабатывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (25 мл), с последующей обработкой CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 20 мин. Слои разделяли и органический слой промывали водой. Объединенные водные слои экстрагировали при помощи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением (R)-4-изобутилоксазолидин-2-она (3,22 г) с 88% выходом. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии реакции без очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4,53-4,47 (м, 1H), 4,00-3,92 (м, 2H), 1,67 (дкв, J=13, 8,0, 6,5 Гц, 1H), 1,56-1,48 (м, 1H), 1,40-1,32 (м, 1H), 0,95 (д, J=6,1 Гц, 3H), 0,93 (д, J=6,1 Гц, 3H).

Промежуточные соединения в табл. 1 получали способом, аналогичным тому, что описан для получения промежуточного соединения А.

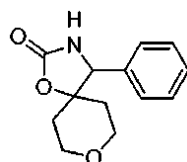
Таблица 1

Промежуточное соединение В	Промежуточное соединение С	Промежуточное соединение D
Промежуточное соединение E	Промежуточное соединение F	Промежуточное соединение G
Промежуточное соединение H	Промежуточное соединение I	Промежуточное соединение J
Промежуточное соединение K	Промежуточное соединение L	

Таблица 2. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и сигнал ЖХМС для каждого промежуточно-го соединения, перечисленного в табл. 1

Пример: название	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	ЖХМС
В: (S)-4-изобутилоксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 6,59 (шир.с, 1H), 4,53-4,48 (м, 1H), 4,01-3,92 (м, 2H), 1,71-1,54 (м, 2H), 1,42-1,35 (м, 1H), 0,94 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,93 (д, J=6,5 Гц, 3H)	Нет УФ сигнала
С: (S)-4-трет-бутилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 4,37 (т, J=9,1 Гц, 1H), 4,23 (дд, J=9,1, 5,6 Гц, 1H), 3,61 (дд, J=9,1, 5,6 Гц, 1H), 0,90 (с, 9H)	Нет УФ сигнала
Д: (4S,5R)-5-метил-4-фенилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) δ 7,42-7,32 (м, 3H), 7,27-7,24 (м, 2H), 5,05 (дкв, J=8,0, 6,4 Гц, 1H), 4,98 (д, J=8,0 Гц, 1H), 0,89 (д, J=6,5 Гц, 3H)	Нет УФ сигнала
Е: (S)-4-(пиридин-3-ил)оксазолидин-2-он		MS m/z 165,1 (M+H) <sup>+</sup>
Ф: (S)-4-(пиридин-2-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,62 (дт, J=5,4, 1,1 Гц, 1H), 7,80 (тд, J=7,8, 1,5 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,33-7,28 (м, 1H), 6,40 (шир.с, 1H), 5,12 (дд, J=8,8, 5,8 Гц, 1H), 4,86 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=8,5, 5,5 Гц, 1H)	HRMS (B) m/z 165,0663 (M+H) <sup>+</sup>
Г: (S)-4-(пиридин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,67-8,66 (м, 2H), 7,36-7,34 (м, 2H), 6,50 (шир.с, 1H), 5,04-5,00 (м, 1H), 4,80 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,16 (дд, J=8,5, 6,5 Гц, 1H)	HRMS (B) m/z 165,0664 (M+H) <sup>+</sup>
Н: (S)-4-метил-4-фенилоксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,45-7,33 (м, 5H), 6,10 (шир.с, 1H), 4,39 (кв, J=8,4 Гц, 2H), 1,79 (с, 3H)	HRMS (B) m/z 178,0871 (M+H) <sup>+</sup>
И: 4,4-диметил-оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 4,96 (шир.с, 1H), 4,12 (с, 2H), 1,40 (с, 6H)	Нет УФ сигнала
Ж: (S)-4-метил-4-фенилоксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,33-7,19 (м, 5H), 6,86 (шир.с, 1H), 4,32-4,27 (м, 2H), 1,67 (с, 3H)	MS m/z 177,9 (M+H) <sup>+</sup>
К: (R)-4-(4-фторфенил)-4-метил-оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,41-7,36 (м, 2H), 7,14-7,08 (м, 2H), 6,06 (шир.с, 1H), 4,39 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,33 (д, J=8,3 Гц, 1H), 1,78 (с, 3H)	MS m/z 195,9 (M+H) <sup>+</sup>
Л: 3-окса-1-азаспиро[4,4]нонан-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 5,62 (шир.с, 1H), 4,25 (с, 2H), 1,90-1,65 (м, 8H)	Нет УФ сигнала

Промежуточное соединение М: 4-фенил-1,8-диокса-3-азаспиро[4,5]декан-2-он



Стадия 1: Получение 4-(амино(фенил)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ола

К дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-ону (1001 мг, 10 ммоль) и триэтиламину (0,279 мл, 2,00 ммоль) медленно добавляли TMS-CN (1190 мг, 12,00 ммоль) [Осторожно: экзотермическая реакция]. После перемешивания в течение 1 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток, растворенный в диэтиловом эфире (10 мл), добавляли по каплям к фенолмагнийбромиду (3М раствор в диэтиловом эфире, 4,33 мл, 13,00 ммоль). Добавляли дополнительное количество ~5 мл диэтилового эфира и суспензию перемешивали в течение ~4 ч. В реакционную смесь добавляли очень медленно MeOH (3,0 мл), с последующим осторожным и медленным добавлением NaBH<sub>4</sub> (454 мг, 12,00 ммоль) и MeOH (12 мл) порциями (наблю-

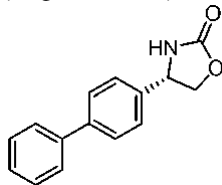
дали выделение газа). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и осторожно добавляли воду (~6 мл), с последующим 10% водным HCl раствором (~20 мл). Смесь тщательно перемешивали в течение 4 ч и добавляли диэтиловый эфир. Отделенный органический слой экстрагировали 10% водным раствором HCl (1×~20 мл). Объединенные водные слои промывали диэтиловым эфиром (2×). Кислотные слои подщелачивали добавлением 6N водного раствора NaOH. Молочно-белую смесь экстрагировали при помощи DCM (1×), смесью этилацетат/THF (1:1; 1×) и этилацетатом (2×). Органические слои (независимо растворы DCM и этилацетата) промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-(амино(фенил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-ола, который использовали напрямую в следующей реакции без дополнительной очистки.

Желтоватая жидкость. Выход: 451 мг. ЖХМС m/z 208,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,29 мин.

Стадия 2: Получение 4-фенил-1,8-диокса-3-азаспиро[4,5]декан-2-она

К смеси CDI (388 мг, 2,394 ммоль) в THF (1,5 мл) медленно добавляли раствор 4-(амино(фенил)метил)тетрагидро-2H-пиран-4-ола (451 мг, 2,176 ммоль) в THF (3 мл). Смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение ~5 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и DCM. Отделенный водный слой экстрагировали при помощи DCM (2×) и объединенные органические слои промывали 0,5N водным раствором HCl и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии [SiO<sub>2</sub>, 12 г, 0-100% гептан/этилацетат] с получением 4-фенил-1,8-диокса-3-азаспиро[4,5]декан-2-она в виде белого твердого вещества. Выход: 330 мг. ЖХМС m/z 234,1 (M+H)<sup>+</sup>; Rt 0,52 мин.

Промежуточное соединение N: (S)-4-(бифенил-4-ил)оксазолидин-2-он



Стадия 1: Получение винилбифенила

К суспензии метилтрифенилфосфонийбромида (5,10 г, 14,27 ммоль) в THF (26 мл) медленно добавляли трет-бутоксид калия (1M раствор в THF, 14,27 мл) в течение ~20 мин при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 10 мин. Смесь охлаждали до 0°C и раствор 4-бифенилкарбальдегида (2,0 г, 10,98 ммоль) в THF (9 мл) добавляли в течение 20 мин. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ~19 ч. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли/суспендировали в DCM и фильтровали через слой силикагеля и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии [SiO<sub>2</sub>, 80 г, EtOAc/гептан] с получением винилбифенила (1,845 г) в виде белого твердого вещества. ЖХМС Rt 0,79 мин.

Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил 1-(бифенил-4-ил)-2-гидроксиэтилкарбамата

К раствору трет-бутилкарбамата (2,82 г, 24,08 ммоль) в 1-пропанол (30 мл) добавляли водный раствор NaOH (0,38M, 61,5 мл, 23,36 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин и добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дион (2,351 г, 11,93 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин и добавляли (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (0,303 г, 0,388 ммоль), растворенный в 1-пропанол (30 мл), с последующим добавлением раствора винилбифенила (1,4 г, 7,77 ммоль) в 1-пропанол (60 мл). Добавляли суспензию дигидрата осмата калия (0,114 г, 0,311 ммоль) в водном растворе NaOH, (0,38M, 0,613 мл, 0,233 ммоль) и смесь перемешивали в течение ~16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным солевым раствором (2×400 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии [SiO<sub>2</sub>, 80 г, EtOAc/гептан] с получением (S)-трет-бутил 1-(бифенил-4-ил)-2-гидроксиэтилкарбамата (609 мг). ЖХМС m/z 258,2 (M+H; потеря t-Bu)<sup>+</sup>, Rt 0,97 мин. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 7,62-7,56 (м, 4H), 7,45-7,37 (м, 4H), 7,34-7,2 (м, 1H), 4,69 (т, J=5,8 Гц, 1H), 3,76-3,63 (м, 2H), 1,44 (шир.с, 9H).

Стадия 3: Получение (S)-2-амино-2-(бифенил-4-ил)этанол

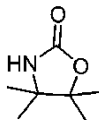
К раствору (S)-трет-бутил 1-(бифенил-4-ил)-2-гидроксиэтилкарбамата (608 мг, 1,940 ммоль) в MeOH (3 мл) добавляли HCl (4M в диоксане, 8 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM (10 мл)/вода (1,0 мл) и перемешивали с NaHCO<sub>3</sub> в течение 1 ч. Смесь отфильтровывали и промывали при помощи DCM. Фильтрат сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением (S)-2-амино-2-(бифенил-4-ил)этанола (171 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 214,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,58 мин.

## Стадия 4: Получение (S)-4-(бифенил-4-ил)оксазолидин-2-он

К раствору (S)-2-амино-2-(бифенил-4-ил)этанола (171 мг, 0,802 ммоль) в THF (12 мл) в атмосфере аргона добавляли CDI (132 мг, 0,814 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (40 мл) и экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 30$  мл). Объединенные органические слои промывали 0,5М водным раствором  $\text{HCl}$  (30 мл), насыщенным соевым раствором (40 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в DCM и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (S)-4-(бифенил-4-ил)оксазолидин-2-она (156 мг) в виде бежевого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС  $m/z$  240,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, Rt 0,80 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  м.д. 4,19 (дд,  $J=8,61, 6,50$  Гц, 1H) 4,80 (т,  $J=8,73$  Гц, 1H) 5,05 (дд,  $J=8,78, 6,48$  Гц, 1H) 7,31-7,38 (м, 1H) 7,39-7,54 (м, 4H) 7,55-7,71 (м, 4H).

Промежуточное соединение P: 4,4,5,5-тетраметилоксазолидин-2-он



## Стадия 1: Получение метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропаноата

К раствору 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановой кислоты (10,03 г, 49,4 ммоль) в  $\text{MeOH}/\text{DCM}$  (60 мл/140 мл) при комнатной температуре добавляли по каплям (триметилсилил)дiazометан (37,0 мл, 74,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. По каплям добавляли уксусную кислоту для гашения (триметилсилил)дiazометана. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении до получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества (10,56 г). ЖХМС  $m/z$  240,2 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>, Rt 0,71 мин.

## Стадия 2: Получение трет-бутил 3-гидрокси-2,3-диметилбутан-2-илкарбамата

К раствору метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропаноата (10,56 г, 48,6 ммоль) в THF (300 мл) при 0°C добавляли по каплям метилмагнийбромид (64,8 мл, 194 ммоль). Охлаждающую баню удаляли через 1 ч. Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч. Реакционную смесь повторно охлаждали до 0°C и гасили насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл). Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и разбавляли при помощи  $\text{EtOAc}$  (100 мл) и водой (50 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$  ( $2 \times 100$  мл). Объединенные органические вещества затем сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали. Остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (0-20%  $\text{EtOAc}$ -Гексан) до получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества (9,02 г). ЖХМС  $m/z$  240,1 ( $\text{M}+\text{Na}$ )<sup>+</sup>, Rt 0,78 мин.

## Стадия 3: Получение 4,4,5,5-тетраметилоксазолидин-2-она

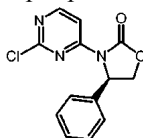
К трет-бутил 3-гидрокси-2,3-диметилбутан-2-илкарбамату (10,02 г, 46,1 ммоль) в THF (300 мл) добавляли порциями 2-метилпропан-2-олат калия (7,24 г, 64,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение пяти часов и гасили при помощи  $\text{HCl}$  (1М, 66 мл) до pH=2. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме до примерно одной трети от объема и разбавляли водой (50 мл). Водный слой затем экстрагировали при помощи DCM ( $3 \times 100$  мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали с получением неочищенного продукта в виде светло-рыжевато-коричневого масла (6,25 г). ЖХМС  $m/z$  144,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, Rt 0,42 мин.

Промежуточные соединения в табл. 2b получали способом, аналогичным тому, что описан для получения промежуточного соединения P.

Таблица 2b

Промежуточное соединение: название	Структура	ЖХМС
Q: (4S)-4-изопропил-5-метилоксазолидин-2-он		MS $m/z$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 144,4 Rt 0,47 минут
R: 4,4,5-триметилоксазолидин-2-он		MS $m/z$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 130,4 Rt 0,36 минут
S: 4,4-диметилоксазолидин-2-он		MS $m/z$ ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> 116,0 Rt 0,28 минут

Промежуточное соединение 1: (R)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он



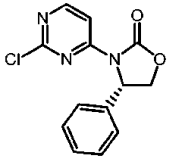
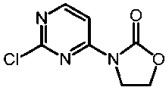
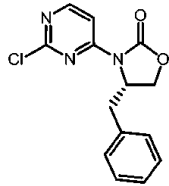
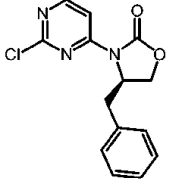
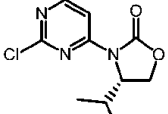
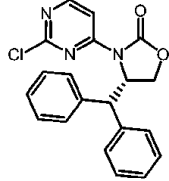
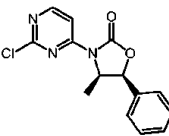
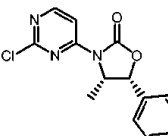
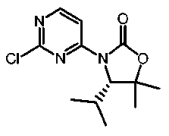
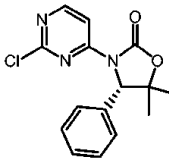
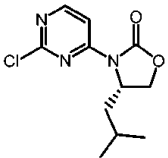
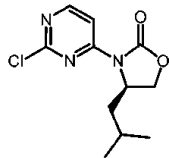
Раствор (R)-4-фенилоксазолидин-2-она (2,9484 г, 18,07 ммоль) и 2,4-дихлорпиримидина (3,1872 г,



21,39 ммоль, 1,184 экв.) в DMF (30 мл) обрабатывали при помощи NaN (95%, 0,4773 г, 18,89 ммоль, 1,046 эквивалентов), затем полученную смесь (мутная, от желтого до красного цвета) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (200 мл), промывали насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl (75 мл) и 4% водным раствором NaCl (2×100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/гептан, от 0 до 40%) давала (R)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он (2,7020 г, белое липкое твердое вещество) с 46,9% выходом. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,47 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,18 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,38-7,30 (м, 5H), 5,81 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 4,88 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H); MS m/z 276,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточные соединения в табл. 3 получали способом, аналогичным тому, что описан для получения промежуточного соединения 1.

Таблица 3

Промежуточное соединение 2 	Промежуточное соединение 3 	Промежуточное соединение 4 
Промежуточное соединение 5 	Промежуточное соединение 6 	Промежуточное соединение 7 
Промежуточное соединение 8 	Промежуточное соединение 9 	Промежуточное соединение 10 
Промежуточное соединение 11 	Промежуточное соединение 12 	Промежуточное соединение 13 
Промежуточное соединение 14 	Промежуточное соединение 15 	Промежуточное соединение 16 

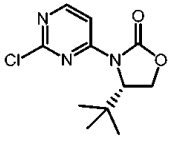
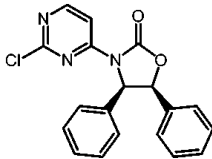
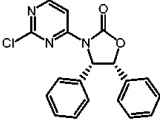
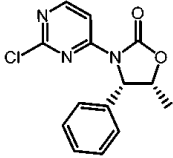
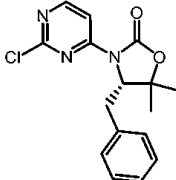
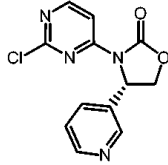
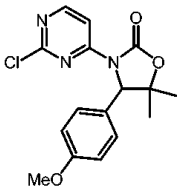
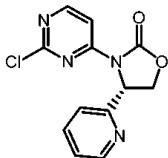
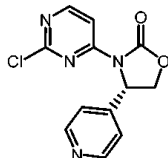
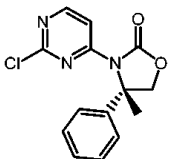
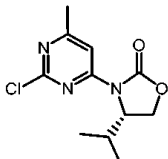
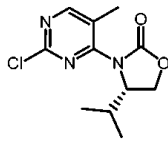
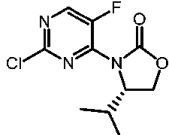
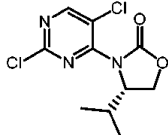
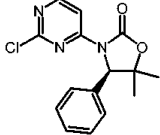
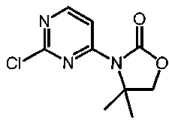
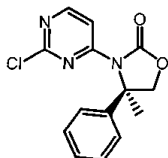
		
Промежуточное соединение 17	Промежуточное соединение 18	Промежуточное соединение 19
		
Промежуточное соединение 20	Промежуточное соединение 21	Промежуточное соединение 22
		
Промежуточное соединение 23	Промежуточное соединение 24	Промежуточное соединение 25
		
Промежуточное соединение 26	Промежуточное соединение 27	Промежуточное соединение 28
		
Промежуточное соединение 29	Промежуточное соединение 30	
		

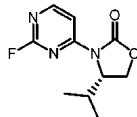
Таблица 4. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и сигнал ЖХМС для каждого промежуточного соединения, перечисленного в табл. 3

Промежуточное соединение: Название	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	ЖХМС
2: (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,47 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,18 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,39-7,29 (м, 5H), 5,81 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 4,88 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,37 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H)	MS m/z 276,5 (M+H) <sup>+</sup>
3: 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,48 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,16 (д, J=6,1 Гц, 1H), 4,54 (т, J=7,8 Гц, 2H), 4,22 (т, J=8,1 Гц, 2H)	MS m/z 200,4 (M+H) <sup>+</sup>
4: (S)-4-бензил-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,52 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,15 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,32-7,22 (м, 5H), 5,07-5,02 (м, 1H), 4,46-4,37 (м, 2H), 3,30-3,27 (м, 1H), 3,06 (дд, J=13, 8,1 Гц, 1H)	МС m/z 290,3 (M+H) <sup>+</sup>
5: (R)-4-бензил-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,51 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,13 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,31-7,21 (м, 5H), 5,06-4,98 (м, 1H), 4,45-4,34 (м, 2H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,04 (дд, J=14, 8,1 Гц, 1H)	МС m/z 290,3 (M+H) <sup>+</sup>
6: (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,50 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,83-4,76 (м, 1H), 4,48-4,43 (м, 2H), 2,56 (дтд, J=14, 7,0, 3,8 Гц, 1H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,87 (д, J=7,1 Гц, 3H)	МС m/z 242,6 (M+H) <sup>+</sup>
7: (S)-4-бензгидрил-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 3H), 7,24-7,12 (м, 7H), 5,86-5,70 (м, 1H), 4,74 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,64 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,45 (дд, J=9,1, 2,0 Гц, 1H)	МС m/z 366,1 (M+H) <sup>+</sup>
8: (4R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-метил-5-фенилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,52 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,48-7,38 (м, 5H), 5,92 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,15 (квин, J=6,8 Гц, 1H), 0,98 (д, J=6,6 Гц, 3H)	МС m/z 290,3 (M+H) <sup>+</sup>
9: (4S,5R)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-метил-5-фенилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,52 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,48-7,38 (м, 5H), 5,92 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,15 (квин, J=6,7 Гц, 1H), 0,98 (д, J=6,6 Гц, 3H)	МС m/z 290,3 (M+H) <sup>+</sup>
10: (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропил-5,5-диметил-оксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,48 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,20 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,63 (д, J=3,1 Гц, 1H), 2,29 (дтд, J=14, 7,0, 3,1, 1H), 1,60 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,05 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H)	МС m/z 270,1 (M+H) <sup>+</sup>
11: (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5,5-диметил-4-фенилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,48 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,25 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,39-7,30 (м, 3H), 7,22 (шир.с, 2H), 1,67 (с, 3H), 1,04 (с, 3H)	МС m/z 304,3 (M+H) <sup>+</sup>
12: (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изобутилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,49 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,13 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,83 (ддт, J=10, 7,6, 2,9 Гц, 1H), 4,58-4,54 (м, 1H), 4,31 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1H), 1,87-1,81 (м, 1H), 1,75-1,65 (м, 1H), 1,62-1,55	МС m/z 256,3 (M+H) <sup>+</sup>

	(м, 1H), 1,05 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,99 (д, J=6,5 Гц, 3H)	
13: (R)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изобутилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,48 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,87-4,79 (м, 1H), 4,57 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,31 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 1,87-1,81 (м, 1H), 1,75-1,65 (м, 1H), 1,62-1,56 (м, 1H), 1,05 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,99 (д, J=6,6 Гц, 3H)	МС m/z 256,3 (M+H) <sup>+</sup>
14: (S)-4-трет-бутил-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,50 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,12 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,94 (дд, J=7,6, 1,5 Гц, 1H), 4,54 (дд, J=9,1, 1,5 Гц, 1H), 4,46-4,42 (м, 1H), 0,95 (с, 9H)	МС m/z 256,4 (M+H) <sup>+</sup>
15: (4R,5S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4,5-дифенилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,52 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,33 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,14-7,05 (м, 8H), 6,93-6,91 (м, 2H), 6,18-6,11 (м, 2H)	МС m/z 352,4 (M+H) <sup>+</sup>
16: (4S,5R)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4,5-дифенилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,52 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,33 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,14-7,05 (м, 8H), 6,93-6,91 (м, 2H), 6,18-6,11 (м, 2H)	МС m/z 352,3 (M+H) <sup>+</sup>
17: (4S,5R)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5-метил-4-фенилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,47 (д, J=5,9 Гц, 1H), 8,25 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,40-7,31 (м, 3H), 7,21 (д, J=7,0 Гц, 2H), 5,80 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,18-5,12 (м, 1H), 1,02 (д, J=6,5 Гц, 3H);	МС m/z 290,4 (M+H) <sup>+</sup>
18: (S)-4-бензил-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5,5-диметилноксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,45 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 4H), 7,25-7,21 (м, 1H), 4,87 (дд, J=9,0, 4,5 Гц, 1H), 3,24 (дд, J=15, 4,5 Гц, 1H), 2,97 (дд, J=14, 9,0 Гц, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,45 (с, 3H)	МС m/z 318,1 (M+H) <sup>+</sup>
19: (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-(пиридин-3-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,76-8,75 (м, 1H), 8,62 (д, J=3,5 Гц, 1H), 8,47 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,74 (дт, J=8,0,	MS m/z 211,4 (M+H) <sup>+</sup>

	2,0 Гц, 1Н), 7,35 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 1Н), 5,83 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1Н), 4,90 (т, J=9,0 Гц, 1Н), 4,50 (дд, J=9,0, 3,5 Гц, 1Н)	
20: 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-(4-метоксифенил)-5,5-диметилксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,44 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 8,25 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,13 (шир.д, J=7,0 Гц, 2Н), 6,89 (д, J=9,0 Гц, 2Н), 5,39 (с, 1Н), 3,82 (с, 3Н), 1,67 (с, 3Н), 1,11 (с, 3Н)	ЖХМС (В) m/z 334,0954 (M+H) <sup>+</sup>
21: (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-(пиридин-2-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,62-8,60 (м, 1Н), 8,45 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 8,22 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,73 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 7,29-7,26 (м, 1Н), 5,85 (дд, J=8,5, 3,5 Гц, 1Н), 4,82 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 4,64 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1Н)	MS m/z 277,0 (M+H) <sup>+</sup>
22: (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-(пиридин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,72-8,70 (м, 1Н), 8,52 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 8,20 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,43-7,42 (м, 1Н), 5,81 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1Н), 4,91 (т, J=9,0 Гц, 1Н), 4,44 (дд, J=9,3, 3,8 Гц, 1Н)	MS m/z 276,9 (M+H) <sup>+</sup>
23: (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-метил-4-фенилксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,44 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 8,13 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,41-7,28 (м, 5Н), 4,46 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 4,38 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 2,23 (с, 3Н)	MS m/z 289,9 (M+H) <sup>+</sup>
24: (S)-3-(2-хлор-6-метилпиримидин-4-ил)-4-изопропилксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,06 (с, 1Н), 4,83-4,77 (м, 1Н), 4,44-4,34 (м, 2Н), 2,65-2,55 (м, 1Н), 2,53 (с, 3Н), 1,00 (д, J=8 Гц, 3Н), 0,88 (д, J=8 Гц, 3Н)	MS m/z 255,8 (M+H) <sup>+</sup>
25: (S)-3-(2-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-4-изопропилксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,50 (с, 1Н), 5,01-4,96 (м, 1Н), 4,53 (т, J=9,0 Гц, 1Н), 4,28 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 2,35 (с, 3Н), 2,16 (тд, J=7,0 Гц, J=4,5 Гц, 1Н), 0,93 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,84 (д, J=6,5 Гц, 3Н)	MS m/z 255,9 (M+H) <sup>+</sup>
26: (S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-4-изопропилксазолидин-2-он	(DMCO-d <sub>6</sub> ) 8,95 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 4,79-4,73 (м, 1Н), 4,58 (т, J=9,0 Гц, 1Н), 4,41 (дд, J=8,5 Гц, J=6,5 Гц, 1Н),	MS m/z 259,9 (M+H) <sup>+</sup>
	2,24-2,16 (м, 1Н), 0,86 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,78 (д, J=6,5 Гц, 3Н)	
27: (S)-3-(2,5-дихлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилксазолидин-2-он	(DMCO-d <sub>6</sub> ) 9,01 (с, 1Н), 4,81 (ддд, J=9,1 Гц, J=7,8 Гц, J=4,3 Гц, 1Н), 4,59 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 4,38-4,33 (м, 1Н), 2,06 (тд, J=7,0 Гц, J=4,3 Гц, 1Н), 0,84 (д, J=6,8 Гц, 3Н), 0,78 (д, J=6,8 Гц, 3Н)	MS m/z 274,2 (M-H) <sup>-</sup>
28: (R)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5,5-диметил-4-фенилксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,20 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 8,01 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,16-7,07 (м, 3Н), 6,98-6,96 (м, 2Н), 5,19 (с, 1Н), 1,46 (с, 3Н), 0,87 (с, 3Н)	MS m/z 303,9 (M+H) <sup>+</sup>
29: 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4,4-диметилксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,47 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 8,06 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 4,17 (с, 2Н), 1,77 (с, 6Н)	MS m/z 228,3 (M+H) <sup>+</sup>
30: (R)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-метил-4-фенилксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,43 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 8,13 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,40-7,36 (м, 4Н), 7,35-7,28 (м, 1Н), 4,45 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 4,38 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 2,22 (с, 3Н)	MS m/z 289,9 (M+H) <sup>+</sup>

Промежуточное соединение 31: (S)-3-(2-фторпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он



Раствор 2,4-дифторпиримидина (3,5 мл, 41 ммоль) и (S)-4-изопропилоксазолидин-2-она (5,3 г, 41 ммоль) в 30 мл DMF охлаждали до 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Медленно добавляли NaH (2,1 г 60% суспензии, 53 ммоль). Наблюдали выделение тепла при барботировании. Внутреннюю температуру поддерживали ниже 5°C. Через 5 мин охлаждающую баню удаляли. Реакционную смесь (желто-красная суспензия) оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали при помощи (3×75 мл) EtOAc. Органический слой промывали 50 мл воды и 50 мл насыщенного солевого раствора. Сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали на силикагеле в вакууме. Колоночная хроматография (EtOAc/гептан, от 10 до 100% градиент) давала 3,1 г (S)-3-(2-фторпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (IV) в виде кристаллического твердого вещества белого цвета (33%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,50 (дд, J=5,8, 2,2 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=5,8, 3,8 Гц, 1H), 4,79 (дт, J=8,1, 3,5 Гц, 1H), 4,48-4,34 (м, 2H), 2,64 (гептд, J=7,0, 3,6 Гц, 1H), 1,01 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,90 (д, J=6,9 Гц, 3H). MS m/z 471,8 и 471,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточные соединения в табл. 4б получали способом, аналогичным тому, что описан для получения промежуточного соединения 1 и 31.

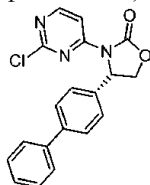
Таблица 4б

Промежуточное соединение 32 	Промежуточное соединение 33 	Промежуточное соединение 34 
Промежуточное соединение 35 	Промежуточное соединение 36 	Промежуточное соединение 37 
Промежуточное соединение 38 	Промежуточное соединение 39 	Промежуточное соединение 40 
Промежуточное соединение 41 	Промежуточное соединение 42 	Промежуточное соединение 43 
Промежуточное соединение 44 		

Таблица 4с. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и сигнал ЖХМС для каждого промежуточного соединения, перечисленного в табл. 4б

Промежуточное соединение: название	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	ЖХМС
32: 3-(2-фторпиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,51 (дд, J=5,8, 2,0 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=5,8, 2,0 Гц, 1H), 4,61-4,57 (м, 2H), 4,31-4,27 (м, 2H)	MS m/z 184,0 (M+H)
33: (R)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-(4-фторфенил)-4-метилоксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,45 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,40-7,35 (м, 2H), 7,10-7,04 (м, 2H), 4,40-4,37 (м, 2H), 2,22 (с, 3H)	MS m/z 308,0 (M+H) <sup>+</sup>
34: 1-(2-хлорпиримидин-4-ил)-3-окса-1-азаспиро[4,4]нонан-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,48 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 2,66-2,59 (м, 2H), 2,22-2,14 (м, 2H), 1,75-1,62 (м, 4H)	MS m/z 254,1 (M+H) <sup>+</sup>
35: (4S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропил-5-метилоксазолидин-2-он		MS m/z (M+H) <sup>+</sup> 256,2 , Rt 0,87 мин
36: (4S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-4-изопропил-5-метилоксазолидин-2-он		MS m/z (M+H) <sup>+</sup> 274,1 , Rt 0,82 мин
37: 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4,4,5,5-тетраметилоксазолидин-2-он		MS m/z (M+H) <sup>+</sup> 256,1 , Rt 0,85 мин
38: 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-4,4,5,5-тетраметилоксазолидин-2-он		MS m/z (M+H) <sup>+</sup> 274,1 , Rt 0,83 мин
39: 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4,4,5-триметилоксазолидин-2-он		MS m/z (M+H) <sup>+</sup> 242,1 , Rt 0,81 мин
40: 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-4,4,5-триметилоксазолидин-2-он		MS m/z (M+H) <sup>+</sup> 260,1 , Rt 0,77 мин
41: 1-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-3-окса-1-азаспиро[4,4]нонан-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,47 (д, J=2 Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 2,54-2,44 (м, 2H), 2,11-1,99 (м, 2H), 1,90-1,82 (м, 2H), 1,72-1,61 (м, 4H)	MS m/z (M+H) <sup>+</sup> 272,4
42: 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4,4-диметилоксазолидин-2-он		MS m/z (M+H) <sup>+</sup> 228,0 , Rt 0,73 мин
43: 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-4,4-диметилоксазолидин-2-он		MS m/z (M+H) <sup>+</sup> 246,0 , Rt 0,70 мин
44: 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он		MS m/z (M+H) <sup>+</sup> 218,0 , Rt 0,47 мин

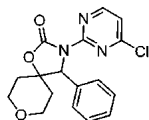
Промежуточное соединение 46: (S)-4-(бифенил-4-ил)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он



К раствору 2,4-дихлорпиримидина (46,5 мг, 0,312 ммоль) и (S)-4-(бифенил-4-ил)оксазолидин-2-она (74,7 мг, 0,312 ммоль) в DMF (700 мкл) добавляли NaNH (60мас.%, 10,49 мг, 0,437 ммоль) двумя порциями в течение ~5 мин [Внимание: выделение тепла; выделение газа] при комнатной температуре (водяная баня). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Смесь разбавляли при помощи EtOAc (25 мл),

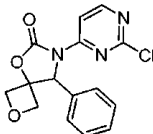
перемешивали в течение 5 мин и затем разбавляли медленно разбавленным насыщенным соевым раствором (10 мл; 1:1 насыщенный солевой раствор/вода). Смесь выливали в разбавленный насыщенный солевой раствор (40 мл) и EtOAc (25 мл). Отделенную органическую фазу промывали разбавленным насыщенным соевым раствором (3×40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии [SiO<sub>2</sub>, 40 г, EtOAc/гептан] с получением (S)-4-(бифенил-4-ил)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (49,5 мг). ЖХМС m/z 352,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,06 мин.

Промежуточное соединение 47: 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-фенил-1,8-диокса-3-азаспиро[4,5]декан-2-он



К смеси 4-фенил-1,8-диокса-3-азаспиро[4,5]декан-2-она (300 мг, 1,286 ммоль) и 2,4-дихлорпиримидина (192 мг, 1,286 ммоль) в DMF (7 мл) в атмосфере аргона добавляли NaNH (60 мас.%, 67,9 мг, 2,83 ммоль) двумя порциями. Смесь перемешивали в течение ~1 ч. Реакционную смесь осторожно вливали в охлажденный льдом 0,25N водный раствор HCl. Добавляли DCM и водный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Отделенный водный слой экстрагировали при помощи DCM (3×) и этилацетата (1×). Органические слои (слои DCM и слой, содержащий этилацетат, независимо) промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и отфильтровывали. Органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-фенил-1,8-диокса-3-азаспиро[4,5]декан-2-она (330 мг) в виде желтоватой жидкости, который использовали напрямую в следующей реакции без дополнительной очистки. ЖХМС m/z 346,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,83 мин.

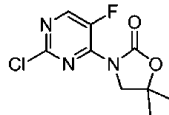
Промежуточное соединение 48: 7-(2-хлорпиримидин-4-ил)-8-фенил-2,5-диокса-7-азаспиро[3,4]октан-6-он



Получали с использованием способов, аналогичных описанным выше для 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-фенил-1,8-диокса-3-азаспиро[4,5]декан-2-она, но начиная с оксетан-3-она.

ЖХМС m/z 318,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,78 мин.

Промежуточное соединение 50: 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5,5-диметилноксазолидин-2-он



Стадия 1.

Раствор 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (2 г, 11,98 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) охлаждали до -40°C, избегая замораживания. К этому раствору добавляли диизопропиламин (3,82 мл, 21,88 ммоль) с последующим добавлением 1-амино-2-метилпропан-2-ола (1,5 г, 16,83 ммоль). Реакционную смесь удаляли из охлаждающей бани, нагревали до комнатной температуры и оставляли перемешиваться в течение ночи (~18 ч). Растворители удаляли в вакууме, и остаток растворяли в минимальном количестве дихлорметана (~1,5-2 мл) и разбавляли при помощи гептана до слегка мутноватого раствора. Эту смесь загружали на 40 г картридже с силикагелем BioRad. Очистка при помощи флэш-хроматографии (Analogix System, 20 мин градиент, 0-25% метанол/дихлорметан, 40 мл/мин) давала 1-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-2-метилпропан-2-ол в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 220,1, 221,8 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,49 мин.

Стадия 2.

К суспензии 1-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-2-метилпропан-2-ола (400 мг, 1,82) в DCM/этилацетат (5 мл) добавляли 2,6-лютидин (1 мл, 8,59 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли трифосген (292 мг, 0,983 ммоль) одной порцией. Реакционную смесь удаляли из охлаждающей бани и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Реакционная смесь имела розоватую окраску в это время. При помощи ЖХМС было показано расходование исходного материала и преобразование промежуточного ацилхлорформатного аддукта 1-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-2-метилпропан-2-ола. Реакционную смесь закрывали и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи с получением только частично близкого промежуточного ацилформата к циклическому карбамату. Реакционную смесь (закрытую) затем нагревали при 60°C в течение ~4 ч пока промежуточный ацилхлорформат не израсходовался. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли при помощи DCM (~50 мл) и промывали водой (1×50 мл) и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (1×50 мл). Водные слои снова экстрагировали при помощи DCM (~50 мл). Объединенные органические вещества сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме.



Твердое вещество растворяли в DCM (~15 мл) и добавляли целит (~4 г). Смесь концентрировали и сушили в вакууме с получением твердой предварительной нагрузки для последующей очистки. Очистка при помощи флэш-хроматографии (Analogix System, колонка с 80 г силикагеля, 25 мин градиент, 0-25% метанол/дихлорметан, 40 мл/мин) давала 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5,5-диметилксазолидин-2-он в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, метанол- $d_4$ )  $\delta$  м.д. 1,58 (с, 8H), 4,02 (с, 2H), 8,59 (д,  $J=3,13$  Гц, 1H); ЖХМС  $m/z$  (M+H) $^+$  246,1, 247,8,0, Rt 0,61 мин. Промежуточные соединения в табл. 4d получали способами, аналогичными тем, которые описаны для получения промежуточного соединения 50.

Таблица 4d

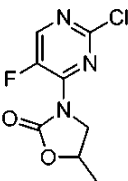
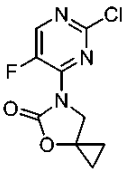
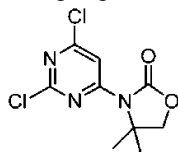
Промежуточное соединение 51	Промежуточное соединение 52
	

Таблица 4е. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и сигнал ЖХМС для каждого промежуточного соединения, перечисленного в табл. 4d

Промежуточное соединение: название	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ- $d_4$ ) $\delta$ м.д.	ЖХМС
51: 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5-метилксазолидин-2-он	1,52 (д, $J=6,26$ Гц, 3H), 3,89 (дд, $J=9,78, 7,43$ Гц, 1H), 4,26 (дд, $J=9,78, 7,43$ Гц, 1H), 4,90-4,98 (м, 1H), 8,58 (д, $J=2,74$ Гц, 1H)	MS $m/z$ (M+H) $^+$ 232,0, 233,9, Rt 0,52 мин
52: 6-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-4-окса-6-азаспиро[2,4]гептан-5-он	0,90-1,08 (м, 2H), 1,18-1,37 (м, 2H), 4,31 (с, 2H), 8,61 (д, $J=3,13$ Гц, 1H)	MS $m/z$ (M+H) $^+$ 244,0, 245,8, Rt 0,61 мин

Промежуточное соединение 53: 3-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-4,4-диметилксазолидин-2-он



Раствор 4,4-диметилксазолидин-2-она (0,103 г, 0,895 ммоль) и 2,4,6-трихлорпиримидина (0,181 г, 0,984 ммоль, 1,10 экв.) в DMF (3 мл) обрабатывали при помощи NaH (60%, 0,0429 г, 1,07 ммоль, 1,2 экв.), затем полученную смесь (желтого цвета) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (20 мл), промывали насыщенным водным раствором NaCl (2x20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/гептан, от 0 до 40%) давала 3-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-4,4-диметил-оксазолидин-2-он (0,146 г, белое твердое вещество) с 62,3% выходом.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,14 (с, 1H), 4,16 (с, 2H), 1,74 (с, 9H); ЖХМС  $m/z$  261,9 (M+H) $^+$ , Rt 0,91 мин.

Промежуточные соединения в табл. 4f получали способом, аналогичным тому, что описан для получения промежуточного соединения 53.

Таблица 4f

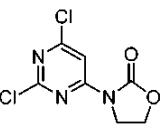
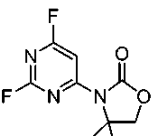
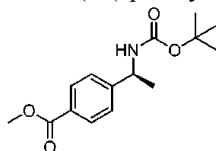
Промежуточное соединение 54	Промежуточное соединение 55
	

Таблица 4g. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и сигнал ЖХМС для каждого промежуточного соединения, перечисленного в табл. 4f

Промежуточное соединение: название	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	ЖХМС
54: 3-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,20 (с, 1H), 4,59 (т, J=8,0 Гц, 2H), 4,29 (т, J=8,0 Гц, 2H)	MS m/z 234,0 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,67 мин
55: 3-(2,6-дифторпиримидин-4-ил)-4,4-диметилксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,68 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 1,74 (с, 6H)	MS m/z 230,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,79 мин

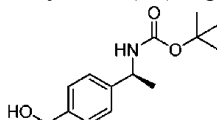
Промежуточное соединение 56: (S)-метил 4-(1-(трет-бутоксикарбониламино)этил)бензоат



К раствору (S)-метил 4-(1-аминоэтил)бензоата (4,9 г, 22,7 ммоль) в DCM (114 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (5,95 г, 27,3 ммоль) и триэтиламин (6,97 мл, 50 ммоль). Раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, затем промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колончатая хроматография на силикагеле (EtOAc/гептан, от 0 до 80%) давала (S)-метил 4-(1-(трет-бутоксикарбониламино)этил)бензоат в виде белого твердого вещества (6,35 г, 100% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,04-7,96 (м, 2H), 7,40-7,33 (м, 2H), 4,83 (с, 1H), 3,91 (с, 3H), 1,43-1,23 (м, 12H); MS m/z 224,0 (M-56+H).

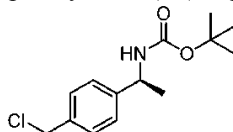
Промежуточное соединение 57: (S)-трет-бутил 1-(4-(гидроксиметил)фенил)этилкарбамат



К охлажденному (0°C) раствору (S)-метил 4-(1-(трет-бутоксикарбониламино)этил)бензоата (6,35 г, 22,7 ммоль) в THF (114 мл) добавляли раствор ЛАН в THF (2,0 М, 13,64 мл, 27,3 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 мин. Реакционную смесь гасили добавлением 1N раствора NaOH до прекращения выделения газа. Реакционную смесь фильтровали, промывали при помощи EtOAc. После разделения водную фазу промывали при помощи EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колончатая хроматография на силикагеле (EtOAc/гептан, от 0 до 100%) давала (S)-трет-бутил 1-(4-(гидроксиметил)фенил)этилкарбамат в виде белого твердого вещества (5,01 г, 84% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35-7,23 (м, 4H), 4,80-4,71 (м, 1H), 4,67 (с, 2H), 2,04 (шир.с, 1H), 1,47-1,37 (м, 12H); MS m/z 196,0 (M-56+H).

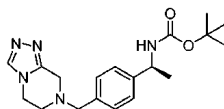
Промежуточное соединение 58: (S)-трет-бутил 1-(4-(хлорметил)фенил)этилкарбамат



К раствору (S)-трет-бутил 1-(4-(гидроксиметил)фенил)этилкарбамата (503 мг, 2 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли метансульфонилхлорид (275 мг, 2,4 ммоль) и триэтиламин (0,56 мл, 4 ммоль). Раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, затем промывали водой и насыщенным соевым раствором. После разделения органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колончатая хроматография на силикагеле (EtOAc/гептан, от 0 до 80%) давала (S)-трет-бутил 1-(4-(хлорметил)фенил)этилкарбамат в виде белого твердого вещества (254 г, 47,1% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,24 (м, 4H), 4,79 (с, 1H), 4,58 (с, 2H), 1,50-1,30 (шир.м, 12H); MS m/z 214,0 (M-56+H).

Промежуточное соединение 59: (S)-трет-бутил 1-(4-((5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозин-7(8H)-ил)метил)фенил)этилкарбамат

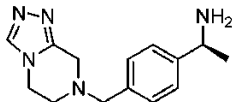


Раствор (S)-трет-бутил 1-(4-(хлорметил)фенил)этилкарбамата (127 мг, 0,47 ммоль), 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пирозина (91 мг, 0,56 ммоль) и DIPEA (183 мг, 1,41 ммоль) в DMSO (2,3

мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (20 мл) и промывали водой (20 мл). После разделения водную фазу промывали при помощи EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS m/z 358,3 (M+H).

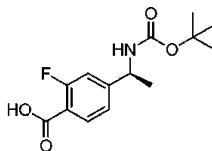
Промежуточное соединение 60: (S)-1-(4-((5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)метил)фенил)этанамин



К раствору (S)-трет-бутил 1-(4-((5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиазин-7(8H)-ил)метил)фенил)этилкарбамата (168 мг, 0,47 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (2 мл, 26 ммоль) медленно при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали и разбавляли при помощи DCM (10 мл). Раствор перемешивали с 3 эквивалентами МР-карбонатной смолы (3,28 ммоль/г, Biotage) в течение 1 ч при комнатной температуре. Смолу удаляли при помощи фильтрации и промывали (2×5 мл) при помощи DCM. Фильтрат концентрировали, и неочищенный остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS m/z 258,2 (M+H).

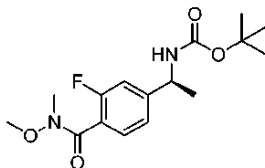
Промежуточное соединение 61: (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбониламино)этил)-2-фторбензойная кислота



К раствору (S)-4-(1-аминоэтил)-2-фторбензойной кислоты (5 г, 22,76 ммоль) в воде (66 мл) и THF (66 мл) добавляли ди-трет-бутилдикarbonат (6,95 г, 31,9 ммоль) и карбонат натрия (5,74 г, 68,3 ммоль). Раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, затем удаляли THF при пониженном давлении. Водный раствор подкисляли при помощи 1N раствора HCl до уровня pH 3-4 и экстрагировали при помощи EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением белого твердого вещества (1,94 г, 30,1% выход). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,89 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,20 (дд, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=12,0, 1,6 Гц, 1H), 4,70 (д, J=7,1 Гц, 1H), 1,47-1,35 (м, 12H); MS m/z 282,0 (M-H).

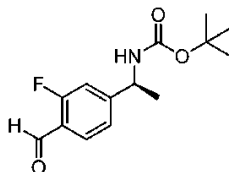
Промежуточное соединение 62: (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-(метокси(метил)карбамоил)фенил)этилкарбамат



Раствор (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбониламино)этил)-2-фторбензойной кислоты (1,416 г, 5 ммоль), N,O-диметилгидроксиламингидрохлорида (732 мг, 7,5 ммоль), HATU (2,85 г, 7,5 ммоль) и DIPEA (3,49 мл, 20 ммоль) в DMF (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc и промывали водой. После разделения водную фазу промывали при помощи EtOAc (2×75 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/гептан, от 12 до 100%) давала (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-(метокси(метил)карбамоил)фенил)этилкарбамат в виде белого твердого вещества (1,5 г, 92% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=10,7, 1,6 Гц, 1H), 4,80 (шир.с, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,34 (с, 3H), 1,50-1,29 (м, 12H); MS m/z 327,1 (M+H).

Промежуточное соединение 63: (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-формилфенил)этилкарбамат



## Процедура 1:

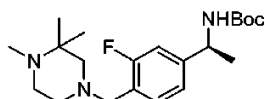
К охлажденному (0°C) раствору (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-(метокси(метил)карбамоил)фенил)этилкарбамата (1,175 г, 3,6 ммоль) в THF (36 мл) добавляли раствор ЛАН в THF (1,0М, 18 мл, 18 ммоль) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 мин. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> до прекращения выделения газа. Реакционную смесь экстрагировали при помощи EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/гептан, от 12 до 100%) давала (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-формилфенил)этилкарбамат в виде белого твердого вещества (760 мг, 79% выход).

## Процедура 2:

Раствор (S)-трет-бутил 1-(4-бром-3-фторфенил) этилкарбамата (318 мг, 1 ммоль) в сухом THF (5 мл) охлаждали до -78°C. Добавляли по каплям BuLi (2,5М, 840 мкл, 2,1 ммоль) и полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем DMF (232 мкл, 3,00 ммоль) добавляли одной порцией. Реакционную смесь перемешивали еще 30 мин при -78°C, затем гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 30 мин, затем разбавляли при помощи EtOAc, промывали водой и насыщенным соевым раствором. Отделенное органическое вещество сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/гептан, от 0 до 80%) давала (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-формилфенил)этилкарбамат в виде белого твердого вещества (70 мг, 26,2% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,31 (с, 1H), 7,87-7,80 (м, 1H), 7,20 (дд, J=8,2, 1,3 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=11,5, 1,4 Гц, 1H), 4,80 (шир.с, 1H), 1,45 (шир.с, 12H); MS m/z 212,1 (M-56+H).

Промежуточное соединение 64: (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-((3,3,4-триметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этилкарбамат

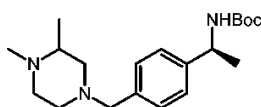


(Общая процедура А для восстановительного аминирования)

Раствор (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-формилфенил)этилкарбамата (267 мг, 1 ммоль) и 1,2,2-триметилпиперазиндигидрохлорида (402 мг, 2 ммоль) в THF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (848 мг, 4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, от 0 до 10%) давала (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-((3,3,4-триметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этилкарбамат в виде белого твердого вещества (186 мг, 49% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=7,9, 1,9 Гц, 1H), 6,95 (дд, J=11,1, 1,8 Гц, 1H), 4,77 (с, 1H), 3,49 (с, 2H), 2,56 (шир.с, 4H), 2,24 (шир.с, 5H), 1,42 (шир.с, 12H), 1,04 (с, 6H); MS m/z 380,4 (M+H).

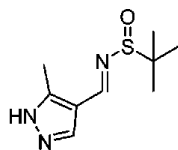
Промежуточное соединение 65: трет-бутил (1S)-1-(4-((3,4-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этилкарбамат



Раствор (S)-трет-бутил 1-(4-формилфенил)этилкарбамата (84,1 мг, 0,337 ммоль) [получали из (S)-1-(4-бромфенил)этанамин, следуя процедуре Hashihayata, Takashi PCT Int. Appl., 2008081910, 10 Jul 2008] и 1,2-диметилпиперазина (86,3 мг, 0,756 ммоль, 2,24 экв.) в THF (1,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 65 мин и обрабатывали триацетоксиборгидридом натрия (277,2 мг, 1,308 ммоль, 3,88 эквивалентов). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (5×15 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, от 0 до 20%) давала трет-бутил (1S)-1-(4-((3,4-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этилкарбамат (90,7 мг) с 34,5% выходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,29 (с, 4H), 4,68 (шир.с, 1H), 3,54-3,47 (м, 2H), 3,37 (с, 1H), 2,84-2,74 (м, 3H), 2,38 (тд, J=12, 2,5 Гц, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,28-2,22 (м, 2H), 1,94-1,89 (м, 1H), 1,40 (шир.с, 9H), 1,38 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,06 (д, J=6,3 Гц, 3H); MS m/z 348,2 (M+H).

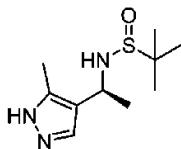
Промежуточное соединение 66: (R,E)-2-метил-N-((3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пропан-2-сульфинамид



3-метил-1H-пиразол-4-карбальдегид (2,03 г, 18,44 ммоль) растворяли в THF (30 мл) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (2,35, 19,39 ммоль) добавляли с последующим добавлением  $Ti(OEt)_4$  (8,41 ммоль, 36,90 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч. ЖХМС показывает в основном продукт. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (300 мл), промывали при помощи 4% водного раствора NaCl (2×150, 2×50 мл). Объединенные водные слои повторно экстрагировали при помощи EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Очищали при помощи колоночной хроматографии (REDI 80 г, EtOAc/гептан 20-100% в течение 33 мин 100% в течение 7 мин) с получением указанного в заголовке соединения (2,25 г, 10,55 ммоль).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,55 (с, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,25 (с, 9H). MS 214,2 m/z (M+H).

Промежуточное соединение 67: (R)-2-метил-N-((S)-1-(3-метил-1H-пиразол-4-ил)этил)пропан-2-сульфинамид

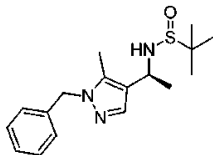


(R,E)-2-метил-N-((3-метил-1H-пиразол-4-ил)метил)пропан-2-сульфинамид (2,25 г, 10,55 ммоль) растворяли в THF и охлаждали до 0°C. Метилмагнийбромид (3M, 12,5 мл, 37,5 ммоль) добавляли по каплям, и полученный раствор перемешивали в течение 1 ч. Ледяную баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 15 ч. Добавляли еще 2,5 экв. метилмагнийбромида MeMgBr (при 0°C). Без существенных изменений ЖХМС.

Реакционную смесь гасили насыщенным раствором  $NH_4Cl$  и водный слой промывали при помощи THF (2×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,79 г, 7,80 ммоль).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,48 (с, 1H), 4,49 (кв.д, J=6,7, 4,7 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 1,57 (дд, J=6,5, 1,3 Гц, 3H), 1,23 (с, 9H). MS 230,2 m/z (M+H).

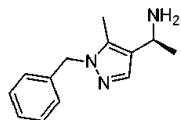
Промежуточное соединение 68: (R)-N-((S)-1-(1-бензил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



(R)-2-метил-N-((S)-1-(1-бензил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)этил)пропан-2-сульфинамид (290 мг, 1,26 ммоль) растворяли в DMF (5 мл) и добавляли по каплям к раствору  $Cs_2CO_3$  (458 мг, 1,41 ммоль) в DMF (4 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Добавляли бензилбромид (216 мг, 1,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. ЖХМС показывает в основном продукт с некоторым количеством исходного пиразола. Добавляли еще 0,1 мл VnBr и 135 мг  $Cs_2CO_3$ . Перемешивали еще 24 ч при 50°C. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (300 мл), промывали 4% водным раствором NaCl (2×150, 2×50 мл). Объединенные водные слои повторно экстрагировали при помощи EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. После хроматографии на силикагеле, EtOAc/гептан 20-80%, получали указанное в заголовке соединение (смесь региоизомеров, 150 мг, 0,470 ммоль).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  7,54 (с, 0,6H), 7,46 (с, 0,4H), 7,36-6,99 (м, 5H), 5,31 (с, 0,8H), 5,21 (с, 1,2H), 4,44 (т, J=6,9 Гц, 1H), 2,21 (2с, 3H), 1,54 (2дт, 3H), 1,17 (с, 9H). MS 320,2 m/z (M+H).

Промежуточное соединение 69: (S)-1-(1-бензил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)этанамингидрохлорид



(R)-N-((S)-1-(1-бензил-3-метил-1H-пиразол-4-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид растворяли в диоксане (5 мл) и добавляли 4N раствор HCl в диоксане (1,2 мл, 10 экв.). Перемешивали 1 ч при комнатной температуре. Растворители удаляли и совместно упаривали дважды с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Некоторое количество трет-бутила наблюдали при помощи ЯМР. Соединение снова подвергали воздействию реакционных условий и обрабатывали с получением указанного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР смесь региоизомеров (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,00 (с, 0,7H), 7,80 (с, 0,3H), 7,52-6,96 (м, 5H), 5,40 (с, 0,6H), 5,36 (с, 1,4H), 4,47 (кв,  $J=6,9$  Гц, 1H), 2,34 (с, 2,1H), 2,32 (с, 0,9H), 1,62 (2д,  $J=6,9$  Гц, 3H). MS 216,3 m/z (M+H).

Промежуточные соединения в табл. 4h получали способами, аналогичными описанным для получения промежуточных соединений 56-69.

Таблица 4h

Промежуточное соединение 70 	Промежуточное соединение 71 	Промежуточное соединение 72 
Промежуточное соединение 73 	Промежуточное соединение 74 	Промежуточное соединение 75 
Промежуточное соединение 76 	Промежуточное соединение 77 	Промежуточное соединение 78 
Промежуточное соединение 79 	Промежуточное соединение 80 	Промежуточное соединение 81 
Промежуточное соединение 82 	Промежуточное соединение 83 	Промежуточное соединение 84 
Промежуточное соединение 85 	Промежуточное соединение 86 	Промежуточное соединение 87 

Промежуточное соединение 88	Промежуточное соединение 89	Промежуточное соединение 90
Промежуточное соединение 91	Промежуточное соединение 92	Промежуточное соединение 93
Промежуточное соединение 94	Промежуточное соединение 95	Промежуточное соединение 96
Промежуточное соединение 97	Промежуточное соединение 98	Промежуточное соединение 99
Промежуточное соединение 100	Промежуточное соединение 101	Промежуточное соединение 102
Промежуточное соединение 103	Промежуточное соединение 104	Промежуточное соединение 105

Промежуточное соединение 106	Промежуточное соединение 107	Промежуточное соединение 108
Промежуточное соединение 109	Промежуточное соединение 110	Промежуточное соединение 111
Промежуточное соединение 112	Промежуточное соединение 113	Промежуточное соединение 114
Промежуточное соединение 115	Промежуточное соединение 116	Промежуточное соединение 117
Промежуточное соединение 118	Промежуточное соединение 119	Промежуточное соединение 120
Промежуточное соединение 121	Промежуточное соединение 122	Промежуточное соединение 123
Промежуточное соединение 124	Промежуточное соединение 125	



Таблица 4i. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и сигнал ЖХМС для каждого промежуточного соединения, перечисленного в табл. 4h

Промежуточное соединение: название	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м. д.	ЖХМС
70: (S)-1-(3-фтор-4-((3,3,4-триметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этанамин		MS m/z 280,2 (M+H),
71: (S)-трет-бутил 1-(4-бром-3-фторфенил)этилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,51-7,45 (м, 1H), 7,07 (дд, J=9,8, 2,0 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=8,4, 2,1 Гц, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 1,41 (шир.с, 12H)	MS m/z 317,9 (M+H),
72: (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,28 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 6,94 (дд, J=10,8, 1,9 Гц, 1H), 4,86 (шир.с, 1H), 4,74 (шир.с, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,67-2,29 (м, 8H), 2,25 (с, 3H), 1,51-1,26 (м, 12H)	MS m/z 353,2 (M+H)
73: (S)-1-(3-фтор-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этанамин		MS m/z 252,1 (M+H)
74: (S)-бензил 4-(4-(1-(трет-бутоксикарбониламино)этил)пиперазин-1-карбоксилат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,43-7,19 (м, 9H), 5,12 (с, 2H), 4,78 (шир.с, 2H), 3,95-3,20 (м, 6H), 2,43 (шир.с, 4H), 1,43 (шир.с, 12H)	MS m/z 454,3 (M+H)
75: (S)-бензил 4-(4-(1-аминоэтил)бензил)пиперазин-1-карбоксилат		MS m/z 354,3 (M+H)
76: (1S)-1-(4-((3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этанамин		MS m/z 248,2 (M+H)
77: (S)-трет-бутил 1-(4-((4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метил)фенил)этилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,31-7,20 (м, 4H), 4,78 (с, 1H), 3,61 (с, 2H), 2,81-2,69 (м, 8H), 2,44 (с, 3H), 1,94-1,85 (м, 2H), 1,43 (шир.с, 12H)	MS m/z 349,4 (M+H)
78: (S)-1-(4-((4-метил-1,4-diazепан-1-ил)метил)фенил)этанамин		MS m/z 248,1 (M+H)
79: (S)-1-(4-((4-трет-бутилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этанамин		MS m/z 276,2 (M+H)
80: (S)-1-(4-((3,3,4-триметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этанамин		MS m/z 262,2 (M+H)
81: (S)-трет-бутил 1-(4-((4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,28-7,22 (м, 4H), 4,78 (с, 1H), 3,49 (с, 2H), 2,88-2,22 (м, 9H), 1,42 (шир.с, 12H), 1,05 (д, J=6,5 Гц, 6H)	MS m/z 363,4 (M+H)
82: (S)-1-(4-((4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этанамин		MS m/z 262,2 (M+H)
83: (1S)-1-(4-((3,4-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этанамин		MS m/z 248,2 (M+H)
84: (S)-трет-бутил 1-(4-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)фенил)этилкарбамат		MS m/z 356,2 (M+H)
85: (S)-1-(4-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)фенил)этанамин		MS m/z 255,2 (M+H)
86: (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-(4-(2,2,2-трифторэтокси)циклогексилкарбамоил)фенил)этилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,01 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,16 (д, J=7,9, 1H), 7,04 (д, J=13,2, 1H), 6,67-6,63 (м, 1H), 4,96 (шир.с, 1H), 4,76 (шир.с, 1H), 4,06 (шир.с,	MS m/z 463,3 (M+H)

	1Н), 3,85-3,77 (м, 2Н), 3,64 (шир.с, 1Н), 1,92-1,74 (м, 4Н), 1,73-1,59 (м, 4Н), 1,40 (шир.с, 12Н)	
87: (S)-4-(1-аминоэтил)-2-фтор-N-(4-(2,2,2-трифторэтокси)циклогексил)бензамид		MS m/z 363,2 (M+H)
88: (S)-трет-бутил 1-(3-фтор-4-(4-гидрокси-4-метилциклогексилкарбамоил)фенил)этилкарбамат	(CDC13) 8,04 (т, J=8,1 Гц, 1Н), 7,19 (д, J=8,3, 1Н), 7,05 (дд, J=13,2, 1,7 Гц, 1Н), 6,65 (шир.дд, J=12,1, 6,6 Гц, 2Н), 4,84 (шир.с, 1Н), 4,77 (шир.с, 1Н), 4,17-4,06 (м, 1Н), 2,09-2,00 (м, 2Н), 1,61-1,59 (м, 4Н), 1,55-1,47 (м, 2Н), 1,42 (шир.с, 12Н), 1,30 (с, 3Н)	MS m/z 395,1 (M+H)
89: (S)-4-(1-аминоэтил)-2-фтор-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)бензамид		MS m/z 295,2 (M+H)
90: трет-бутил (1S)-1-(3-фтор-4-(гексагидропирроло[1,2-а]пирозин-2(1Н)-ил)метил)фенил)этилкарбамат		MS m/z 376,1 (M-H)
91: (1S)-1-(3-фтор-4-(гексагидропирроло[1,2-а]пирозин-2(1Н)-ил)метил)фенил)этанамин		MS m/z 278,1 (M+H)
92: (S)-1-(4-(4-циклопропилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этанамин		MS m/z 260,2 (M+H)
93: трет-бутил (1S)-1-(4-(дигидро-1Н-пиридо[1,2-а]пирозин-2(6Н,7Н,8Н,9Н,9аН)-ил)метил)фенил)этилкарбамат	(CDC13) 7,30-7,20 (м, 4Н), 4,78 (с, 2Н), 3,46 (с, 2Н), 2,89-2,61 (м, 4Н), 2,39-2,21 (м, 2Н), 2,10-1,93 (м, 2Н), 1,86 (т, J=10,7 Гц, 1Н), 1,79-1,68 (м, 1Н), 1,62 (шир.с, 2Н), 1,43 (шир.с, 13Н), 1,32-1,19 (м, 2Н)	MS m/z 372,4 (M-H)
94: (1S)-1-(4-(дигидро-		MS m/z 274,2

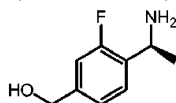
1Н-пиридо[1,2-а]пиазин-2(6Н,7Н,8Н,9Н,9аН)-ил)метил)фенил)этанамин		(M+H)
95: трет-бутил (1S)-1-(4-((3-метил-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)фенил)этилкарбамат		MS m/z 361,3 (M+H)
96: (1S)-1-(4-((3-метил-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)фенил)этанамин		MS m/z 260,2 (M+H)
97: трет-бутил (1S)-1-(4-((8-метил-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-3-ил)метил)фенил)этилкарбамат	(CDC13) 7,28-7,19 (м, 4Н), 4,77 (шир.с, 2Н), 3,44 (с, 2Н), 3,03 (шир.с, 2Н), 2,55 (дл, J=10,8, 2,9 Гц, 2Н), 2,29 (д, J=10,3 Гц, 2Н), 2,25 (с, 3Н), 1,93-1,78 (м, 4Н), 1,64 (шир.с, 1Н), 1,43 (шир.с, 12Н)	MS m/z 360,6 (M+H)
98: (1S)-1-(4-((8-метил-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-3-ил)метил)фенил)этанамин		MS m/z 260,2 (M+H),
99: трет-бутил (1S)-1-(4-((гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1Н)-ил)метил)фенил)этилкарбамат	(CDC13) 7,30-7,21 (м, 4Н), 4,78 (шир.с, 1Н), 3,61-3,44 (м, 2Н), 3,05 (тд, J=8,6, 1,9 Гц, 1Н), 3,00-2,93 (м, 2Н), 2,86-2,76 (м, 1Н), 2,33-2,19 (м, 2Н), 2,17-2,00 (м, 2Н), 1,87-1,65 (м, 4Н), 1,43 (шир.с, 12Н)	MS m/z 361,3 (M+H)
100: (1S)-1-(4-((гексагидропирроло[1,2-а]пиазин-2(1Н)-ил)метил)фенил)этанамин		MS m/z 260,2 (M+H)
101: (S)-1-[4-(4-фтор-феноксид)циклогексил]-этиламин		LC-MS m/z 237,4 (M+H) <sup>+</sup> ; RT: 1,08 мин,
102: (S)-трет-бутил 1-(4-((4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метил)фенил)этилкарбамат	(CDC13) 7,28-7,20 (м, 4Н), 4,79 (шир.с, 2Н), 3,46 (с, 2Н), 2,91 (шир.д, J=12,1 Гц,	MS m/z 361,8 (M+H)

	2H), 2,26 (с, 6H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,94 (тд, J=11,8, 2,4 Гц, 2H), 1,85 (шир.с, 1H), 1,81-1,71 (м, 2H), 1,53 (тд, J=12,1, 3,7 Гц, 2H), 1,44-1,42 (м, 12H)	
103: (S)-1-(4-(1-аминоэтил)бензил)-N,N-диметилпиперидин-4-амин		MS m/z 262,1 (M+H)
104: трет-бутил (1S)-1-(4-((3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этилкарбамат	(CD <sub>3</sub> OD) 7,29 (с, 4H), 4,68 (шир.с, 1H), 3,52 (с, 2H), 2,96-2,88 (м, 2H), 2,82-2,79 (м, 2H), 1,69 (т, J=11 Гц, 2H), 1,44 (шир.с, 9H), 1,40 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,06 (д, J=6,5 Гц, 6H);	MS m/z 348,3 (M+H)
105: (S)-трет-бутил 1-(4-((3,3,4-триметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этилкарбамат	(CD <sub>3</sub> OD) δ 7,35-7,25 (м, 4H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,59 (с, 1H), 3,45 (с, 2H), 3,31 (с, 1H), 2,62 (шир.с, 2H), 2,51 (шир.с, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,18 (шир.с, 1H), 1,43 (шир.с, 9H), 1,40 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,07 (с, 6H);	MS m/z 362,3 (M+H)
106: ((S)-трет-бутил 1-(4-((4-циклопропилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,21-7,16 (м, 4H), 5,23 (с, 1H), 4,72 (шир.с, 1H), 3,42 (с, 2H), 2,58 (шир.с, 4H), 2,38 (шир.с, 4H), 1,57-1,51 (м, 1H), 1,41-1,30 (шир.м, 12H), 0,39-0,33 (м, 4H);	MS m/z 359,8 (M+H)
107: (S)-трет-бутил 1-(4-((трет-бутиламино)метил)фенил)этилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,77 (с, 1H), 3,72 (с, 1H), 1,43 (д, J=5,4 Гц, 6H), 1,18 (с, 4H)	MS m/z 308,2 (M+H) <sup>+</sup>
108: (S)-N-(4-(1-		MS m/z 207,2

аминоэтил)бензил)-2-метилпропан-2-амин		(M+H) <sup>+</sup>
109: (S)-трет-бутил 1-(4-(трет-бутилкарбамоил)фенил)этилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,71-7,62 (м, 2H), 7,33 (д, J=8,1 Гц, 2H), 5,90 (с, 1H), 4,80 (шир.с, 2H), 1,46-1,41 (м, 21H)	MS m/z 321,2 (M+H) <sup>+</sup>
110: (S)-4-(1-аминоэтил)-N-трет-бутилбензамид гидрохлорид		MS m/z 221,3 (M+H) <sup>+</sup>
111: (S)-трет-бутил 1-(4-(циклогексилкарбамоил)фенил)этилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,71 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 2H), 7,35 (д, J=7,8 Гц, 2H), 5,91 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,94-4,59 (м, 2H), 3,97 (ддт, J=10,8, 6,5, 2,9 Гц, 1H), 2,02 (дт, J=12,6, 3,7 Гц, 2H), 1,75 (дп, J=11,8, 3,9 Гц, 2H), 1,66-1,56 (м, 3H), 1,49-1,30 (м, 12H), 1,23 (м, 3H)	MS m/z 347,2 (M+H) <sup>+</sup>
112: (S)-4-(1-аминоэтил)-N-циклогексилбензамид гидрохлорид		MS m/z 247,3 (M+H) <sup>+</sup>
113: (S)-трет-бутил 1-(4-(фенилкарбамоил)фенил)этилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,90-7,83 (м, 2H), 7,81-7,62 (м, 3H), 7,49-7,36 (м, 4H), 7,18 (тд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 4,87 (шир.с, 2H), 1,58 (с, 3H), 1,46 (м, 9H)	MS m/z 340,6 (M+H) <sup>+</sup>
114: (S)-4-(1-аминоэтил)-N-фенилбензамид гидрохлорид		MS m/z 241,2 (M+H) <sup>+</sup>
115: (S)-трет-бутил 1-(4-(пиперидин-1-карбонил)фенил)этилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,33 (кв, J=8,3 Гц, 4H), 4,80 (шир.с, 2H), 3,70 (шир.с, 2H), 3,47-3,22 (м, 2H), 1,70-1,63 (м, 4H), 1,53-1,26 (м, 14H)	MS m/z 333,2 (M+H) <sup>+</sup>
116: (S)-(4-(1-аминоэтил)фенил)(пиперидин-1-ил)метанон гидрохлорид		MS m/z 233,2 (M+H) <sup>+</sup>
117: (S)-трет-бутил 1-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)этилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,35 (кв, J=8,2 Гц, 4H), 4,81 (шир.с, 1H), 3,79 (шир.с, 2H), 3,45	MS m/z 348,2 (M+H) <sup>+</sup>

	(шир.с, 2H), 2,50-2,32 (м, 7H), 1,61 (с, 1H), 1,51-1,29 (м, 12H)	
118: (S)-4-(1-аминоэтил)фенил (4-метилпиперазин-1-ил)метанонгидрохлорид		MS m/z 248,2 (M+H) <sup>+</sup>
119: (S)-трет-бутил 1-(4-(пиперидин-1-илметил)фенил)этилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,27 (кв, J=7,9 Гц, 4H), 4,80 (шир.с, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,60-2,28 (м, 4H), 1,60 (п, J=5,5 Гц, 4H), 1,52-1,31 (м, 15H)	MS m/z 319,0 (M+H) <sup>+</sup>
120: (S)-1-(4-(пиперидин-1-илметил)фенил)этанамин		MS m/z 219,1 (M+H) <sup>+</sup>
121: (S)-трет-бутил 1-(4-(морфолинометил)фенил)этилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,48-7,10 (м, 4H), 4,82 (д, J=25,7 Гц, 2H), 3,80-3,62 (м, 3H), 3,48 (с, 2H), 2,61-2,24 (м, 3H), 1,44 (м, 13H)	MS m/z 321,2 (M+H) <sup>+</sup>
122: (S)-1-(4-(морфолинометил)фенил)этанамин		MS m/z 220,9 (M+H) <sup>+</sup>
123: (S)-трет-бутил 1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этилкарбамат	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,39-7,15 (м, 7H), 4,79 (шир.с, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,41 (м, 9H), 1,46 (м, 11H)	MS m/z 321,2 (M+H) <sup>+</sup>
124: (S)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этанамин		MS m/z 234,2 (M+H) <sup>+</sup>
125: 4-((S)-1-Аминоэтил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты бензильный эфир		LC-MS (M+H)=263,1 RT: 0,91 мин,

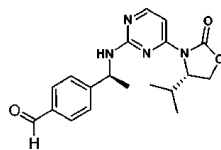
Промежуточное соединение 126: (S)-4-(1-аминоэтил)-3-фторфенил)метанол



К охлажденной (0°C) суспензии (S)-метил 4-(1-аминоэтил)-3-фторбензоатгидрохлорида (0,109 г, 0,468 ммоль) в THF (15 мл) добавляли раствор ЛАН в THF (2,0 М, 1,05 мл, 2,10 ммоль, 4,49 экв.) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч 20 мин и при комнатной температуре в течение 2<sup>1/2</sup> ч. Реакционную смесь гасили добавлением смеси Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> декагидрата и Целита (1:1 по массе) до прекращения выделения газа. Реакционную смесь фильтровали, промывали при помощи EtOAc. Фильтрат концентрировали и использовали для следующей реакции без очистки.

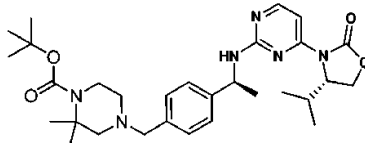
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,43 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,15 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J=12 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,32 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 1,42-1,40 (м, 3H).

Промежуточное соединение 127: 4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензальдегид



Раствор (S)-3-(2-((S)-1-(4-(гидроксиметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (285 мг, 0,8 ммоль) и диоксида марганца (2,78 г, 32 ммоль, 40 экв.) в DCM (16 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Раствор фильтровали через слой целита и промывали при помощи DCM. Отфильтрованное вещество концентрировали и использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение 128: трет-бутил 4-(4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилат

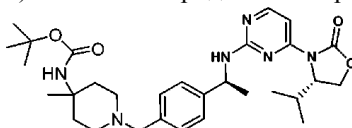


К раствору 4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензальдегида (71 мг, 0,2 ммоль) и трет-бутил 2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (47,1 мг, 0,22 ммоль) в

MeOH (4 мл) добавляли уксусную кислоту (14,4 мг, 0,24 ммоль) и 5-этил-2-метилпиридин борановый комплекс (27 мг, 0,2 ммоль, sigma aldrich). Раствор перемешивали при 50°C в течение 4 ч, затем добавляли 5 капель воды. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 ч, затем разбавляли при помощи EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (MeOH/EtOAc, от 0 до 10%) с получением трет-бутил 4-(4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (80 мг, 72,4% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (шир.с, 1H), 7,44 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,24-7,29 (м, 4H), 5,46 (шир.с, 1H), 5,03 (шир.с, 1H), 4,59-4,63 (м, 1H), 4,29 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,22 (дд, J=9,1, 3,1 Гц, 1H), 3,44 (шир.с, 4H), 2,40 (с, 2H), 2,16 (с, 2H), 1,54 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,36 (с, 6H), 0,80-0,57 (м, 6H); MS m/z 252,1 (M+H).

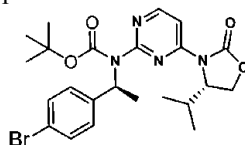
Промежуточное соединение 129: трет-бутил 1-(4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензил)-4-метилпиперидин-4-илкарбамат



Получали способом, аналогичным тому, который описан для получения промежуточного соединения 128.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) 8,17 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,26 (шир.с, 4H), 5,40 (шир.с, 1H), 5,02 (шир.с, 1H), 4,60 (дт, J=8,2, 3,1 Гц, 1H), 4,34-4,19 (м, 3H), 3,47 (шир.с, 2H), 2,54 (шир.с, 2H), 2,26 (шир.с, 2H), 1,95 (шир.с, 3H), 1,60 (шир.с, 2H), 1,53 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,43 (с, 9H), 1,33 (с, 3H), 0,69 (шир.с, 3H), 0,63 (шир.с, 3H). MS m/z 553,6 (M+H).

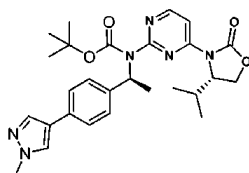
Промежуточное соединение 130: трет-бутил (S)-1-(4-бромфенил)этил(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)карбамат



К раствору (S)-3-(2-((S)-1-(4-бромфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (1,62 г, 4 ммоль) в THF (20 мл) добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (1,31 г, 6 ммоль), DMAP (49 мг, 0,4 ммоль) и DIPEA (1,40 мл, 8 ммоль). Раствор перемешивали при 50°C в течение 7 дней, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли при помощи EtOAc (40 мл) и промывали водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/гептан, от 0 до 80%) давала трет-бутил (S)-1-(4-бромфенил)этил(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)карбамат в виде белого твердого вещества (1,03 г, 50,9% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,99 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,44-7,39 (м, 2H), 7,33-7,28 (м, 2H), 5,63 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 4,63 (дт, J=8,0, 3,3 Гц, 1H), 4,39-4,26 (м, 2H), 2,47-2,39 (м, 1H), 1,66 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,30 (с, 9H), 0,84 (д, J=7,0, 3H), 0,83 (д, J=7,0, 3H); MS m/z 507,0 (M+H).

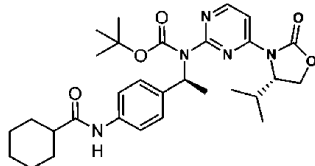
Промежуточное соединение 131: трет-бутил 4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил((S)-1-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)этил)карбамат



В сосуде с микроволновым нагревом объемом 5 мл раствор трет-бутил (S)-1-(4-бромфенил)этил(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)карбамата (101 мг, 0,2 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (50 мг, 0,24 ммоль), бикарбоната натрия (0,2 мл, 0,4 ммоль, 2 М водный раствор) в диоксане (2 мл) барботировали при помощи N<sub>2</sub> в течение 3 мин, затем добавляли Cl<sub>2</sub>Pd(dppf)·H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 мг, 0,02 ммоль). Закрытую пробирку нагревали до 100°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане, от 12 до 100%) с получением белого твердого вещества (50 мг, 49,3% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,97 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,39 (с, 4H), 5,71 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,65 (дт, J=8,1, 3,2 Гц, 1H), 4,36-4,24 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,50-2,42 (м, 1H), 1,71 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,29 (с, 9H), 0,82 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,80 (д, J=7,0 Гц, 3H); MS m/z 507,1 (M+H).

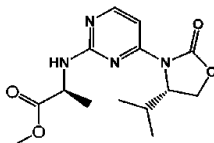
Промежуточное соединение 132: трет-бутил (S)-1-(4-(циклогексанкарбоксамидо)фенил)этил(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)карбамат



В реакционный сосуд с микроволновым нагревом объемом 5 мл добавляли трет-бутил (S)-1-(4-бромфенил)этил(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)карбамат (101 мг, 0,2 ммоль), циклогексанкарбоксамид (30 мг, 0,24 ммоль), карбонат цезия (91 мг, 0,28 ммоль), XANTPHOS (7 мг, 0,012 ммоль, strem chemicals) и Pd<sub>2</sub>(Dba)<sub>3</sub> (4 мг, 0,02 ммоль). Сосуд закрывали, откачивали воздух и продувают сухим азотом три раза перед добавлением диоксана (1,6 мл). Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч в масляной бане. После охлаждения реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане, от 12 до 100%) с получением белого твердого вещества (65 мг, 58,9% выход).

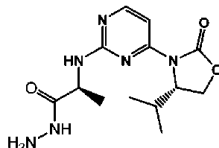
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,95 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,13 (шир.с, 1H), 5,66 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,64 (дт, J=8,2, 3,2 Гц, 1H), 4,38-4,26 (м, 2H), 2,51-2,43 (м, 1H), 2,20 (тт, J=11,8, 3,5 Гц, 1H), 1,95 (д, J=13,2, 2H), 1,87-1,81 (м, 2H), 1,71-1,68 (м, 4H), 1,60-1,47 (м, 2H), 1,33-1,25 (м, 12H), 0,85 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,82 (д, J=6,9 Гц, 3H); MS m/z 552,1 (M+H).

Промежуточное соединение 133: (S)-метил 2-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропаноат



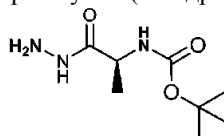
К раствору (S)-метил 2-аминопропаноата (270 мг, 2,0 ммоль, 1,2 экв. в 10 мл DMSO) и (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (430 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) добавляли DIPEA (805 мг, 6,23 ммоль, 3,5 экв.) и реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 120 мин. Реакционную смесь выливали в воду (40 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (2×30 мл) и промывали водой (30 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (этилацетат в гептане, 10-80%) с получением (S)-метил 2-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропаноата (260 мг, белое твердое вещество) с 47,4% выходом. ЖХМС m/z 3 0 9,1 (M+H)<sup>+</sup>, RT=1,53 мин.

Промежуточное соединение 134: (S)-2-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропангидразид



К раствору (S)-метил 2-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропаноата (120 мг, 0,39 ммоль в 5 мл MeOH) добавляли 99% гидразингидрат, реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (24 ч), растворитель удаляли с получением желаемого продукта (99 мг) с 78% выходом и использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС m/z 309,1 (M+H)<sup>+</sup>, RT=1,25 мин.

Промежуточное соединение 135: (S)-трет-бутил (1-гидразинил-1-оксопропан-2-ил)карбамат

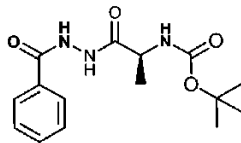


Раствор гидразина (234 мг, 7,31 ммоль, 1,5 экв. в 8 мл THF) добавляли к (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)пропаноату (1000 мг, 4,88 ммоль, 1,0 экв.), смесь перемешивали в закрытой пробирке и кипятили с обратным холодильником (72°C) в течение ночи (18 ч), растворитель удаляли с полу-



чением желаемого продукта (880 мг, белое твердое вещество) с 84% выходом.

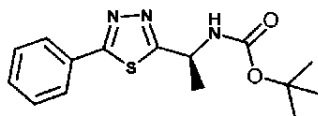
Промежуточное соединение 136: (S)-трет-бутил (1-(2-бензоилгидразинил)-1-оксопропан-2-ил)карбамат



К раствору (S)-трет-бутил (1-гидразинил-1-оксопропан-2-ил) карбамата (293 мг, 1,44 ммоль, 1,0 экв. в 3 мл DCM) добавляли бензоилфторид (179 мг, 1,44 ммоль в 2 мл DCM), реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 50 мин, растворитель удаляли с получением желаемого продукта.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,89-7,78 (м, 2H), 7,54 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,43 (т,  $J=7,6$  Гц, 2H), 5,32 (шир., 1H), 4,45 (шир., 1H), 1,46 (с, 9H).

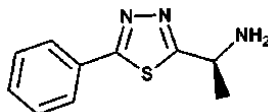
Промежуточное соединение 137: (S)-трет-бутил (1-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)карбамат



К раствору (S)-трет-бутил (1-(2-бензоилгидразинил)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (155 мг, 0,5 ммоль, 1,0 эквив. в 5 мл THF) добавляли реагент Лавессона (36,4 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч, реакционную смесь фильтровали и растворитель удаляли с получением неочищенного продукта. Колоночная хроматография на силикагеле (этилацетат в гептане, 10-50%) давала (S)-трет-бутил (1-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)карбамат (114,6 мг, белое твердое вещество) с 70,7% выходом.

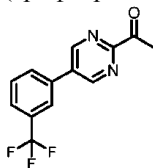
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,94-7,72 (м, 2H), 7,52-7,26 (м, 3H), 5,59 (шир., 1H), 5,11 (шир., 1H), 1,57 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 1,34 (с, 9H).

Промежуточное соединение 138: (S)-1-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этанамин



К раствору (S)-трет-бутил (1-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил) карбамата (110 мг, 0,4 ммоль, в 5 мл DCM) добавляли 1 мл TFA, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, растворитель удаляли с получением желаемого продукта (52 мг) с 66,8% выходом. ЖХМС  $m/z$  206,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , RT=0,97 мин.

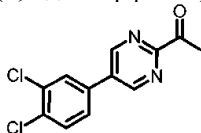
Промежуточное соединение 139: 1-(5-(3-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)этанон



Мутный раствор 1-(5-бромпиримидин-2-ил)этанона (300 мг, 1,49 ммоль), 3-(трифторметил)фенилбороновой кислоты (567 мг, 2,98 ммоль),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (950 мг, 4,48 ммоль), DavePhos лиганда [2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенил] (59 мг, 0,15 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (17 мг, 0,075 ммоль) в 6 мл толуола нагревали при 100°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтровальный слой промывали при помощи 30 мл EtOAc. Фильтрат вливали в 20 мл воды. Слои разделяли и водный раствор дополнительно экстрагировали при помощи EtOAc (20 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (20 мл) и насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали непосредственно на силикагель. Колоночная хроматография (10-100% EtOAc/гептан) давала 0,26 г 1-(5-(3-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)этанона (V) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. MS  $m/z$  267,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,16 (с, 2H), 7,93-7,69 (м, 4H), 2,87 (с, 3H).

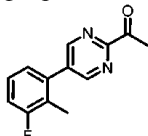
Следующие промежуточные соединения получали с использованием способа, аналогичного тому, который описан для получения промежуточного соединения 139. С использованием аналитической колонки для ОФ-ВЭЖХ = Inertsil C8, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Вода (5 мМ формиат аммония, 2% ACN); В: ACN. Скорость потока = 2 мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5%-95% В в течение 1,70 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.)

Промежуточное соединение 140: 1-(5-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-2-ил)этанон



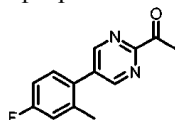
Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=1,17 мин. MS m/z 266,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 141: 1-(5-(3-фтор-2-метилфенил)пиримидин-2-ил)этанон



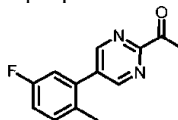
Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=1,07 мин. MS m/z 231,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 142: 1-(5-(4-фтор-2-метилфенил)пиримидин-2-ил)этанон



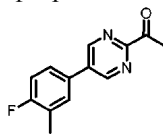
Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=1,18 мин. MS m/z 231,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 143: 1-(5-(5-фтор-2-метилфенил)пиримидин-2-ил)этанон



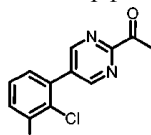
Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=1,16 мин. MS m/z 231,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 144: 1-(5-(4-фтор-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)этанон



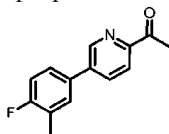
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,09 (с, 2H), 7,52-7,41 (м, 2H), 7,24-7,16 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,41 (д, J=2,0 Гц, 3H). Аналит., RP-HPLC Rt=1,20 мин, MS m/z 231,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 145: 1-(5-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-ил)этанон



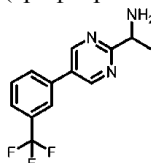
Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=1,15 мин. MS m/z 267,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 146: 1-(5-(4-фтор-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)этанон.



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (дд, J=2,3, 0,8 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=8,1, 0,8 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=8,1, 2,3 Гц, 1H), 7,50-7,39 (м, 2H), 7,21-7,12 (м, 1H), 2,78 (с, 3H), 2,42-2,36 (м, 3H). Аналит., RP-HPLC Rt=1,40 мин. MS m/z 230,8 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 147: 1-(5-(3-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)этанамин

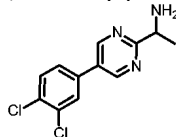


1-(5-(3-(Трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)этанон (260 мг, 0,977 ммоль), NH<sub>4</sub>OAc (1,13 г, 14,6 ммоль) и NaBH<sub>3</sub>CN (245 мг, 3,91 ммоль) переносили в 8 мл EtOH с крепостью 200 и нагревали при 120°C в течение 5 мин в микроволновом аппарате. Смесь концентрировали до удаления EtOH. Неочищенное вещество переносили в 30 мл воды +25 мл EtOAc. Добавляли 6N NaOH до достижения уровня pH водного раствора ~10. Слои разделяли и водный раствор экстрагировали при помощи EtOAc (25 мл). Объединенный органический слой промывали 25 мл насыщенного солевого раствора и сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 262 мг неочищенного

желтого масла, которое использовали далее без дополнительной очистки. Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=0,90 мин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Вода (5 мМ Аммоний формиат, 2% ACN); В: ACN. Скорость потока = 2 мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5-95% В за 1,70 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.) MS m/z 268,1 (M+H)<sup>+</sup>.

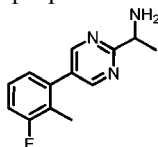
Следующие промежуточные соединения получали с использованием способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 147.

Промежуточное соединение 148: 1-(5-(3,4-дихлорфенил)пиримидин-2-ил)этанамин



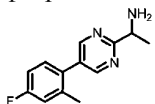
Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=1,09 мин (Градиент: 2-98% В за 1,7 мин - поток 1 мл/мин. Элюент А: Вода + 3,75 мМ NH<sub>4</sub>Ac + 2% ACN. Колонка: Acquity CSH 1,7 мкм 2,1×50 мм - 50°C.) MS m/z 268,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 149: 1-(5-(3-фтор-2-метилфенил)пиримидин-2-ил)этанамин



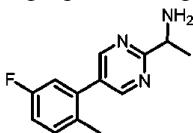
Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=0,99 мин. (Градиент: 2-98% В в течение 1,7 мин - поток 1 мл/мин. Элюент А: Вода + 3,75 мМ NH<sub>4</sub>Ac + 2% ACN. Колонка: Acquity CSH 1,7 мкм 2,1×50 мм - 50°C.) MS m/z 232,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 150: 1-(5-(4-фтор-2-метилфенил)пиримидин-2-ил)этанамин



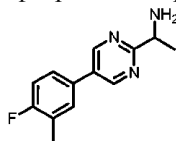
Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=0,87 мин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Вода (5 мМ Аммоний формиат, 2% ACN); В: ACN. Скорость потока = 2 мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5%-95% В в течение 1,70 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.) MS m/z 231,0 (M)<sup>-</sup>.

Промежуточное соединение 151: 1-(5-(5-фтор-2-метилфенил)пиримидин-2-ил)этанамин



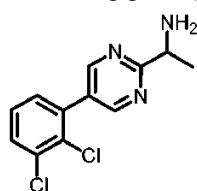
Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=0,79 мин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Воду (5 мМ Аммоний формиат, 2% ACN); В: ACN. Скорость потока = 2 мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5%-95% В в течение 1,7 0 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.) MS m/z 232,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 152: 1-(5-(4-фтор-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)этанамин



Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=0,81 мин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Вода (5 мМ Аммоний формиат, 2% ACN); В: ACN. Скорость потока = 2 мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5%-95% В в течение 1,70 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.) MS m/z 231,9 (M+H)<sup>+</sup>.

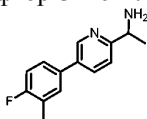
Промежуточное соединение 153: 1-(5-(2,3-дихлорфенил)пиримидин-2-ил)этанамин



Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=1,01 мин (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Вода (5 мМ Аммоний формиат, 2% ACN); В: ACN. Скорость потока = 2 мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5%-95% В в течение 1,70 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.) MS m/z

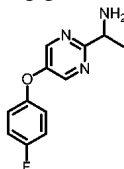
269,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 154: 1-(5-(4-фтор-3-метилфенил)пиридин-2-ил)этанамин



Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=0,92 мин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Вода (5 мМ Аммоний формиат, 2% АСN); В: АСN. Скорость потока = 2 мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5%-95% В в течение 1,70 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.) MS m/z 230,9 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 155: 1-(5-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этанамин



Стадия 1:

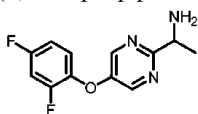
Раствор 1-(5-фторпиримидин-2-ил)этанона (700 мг, 5,0 ммоль) и 4-фторфенола (616 мг, 5,50 ммоль) в 6 мл DMF обрабатывали при помощи карбоната калия (829 мг, 6,0 ммоль) и нагревали до 50°C в течение 3,5 ч. Реакционную смесь вливали в 20 мл воды и экстрагировали при помощи EtOAc (2×20 мл). Органические вещества промывали водой, насыщенным соевым раствором, по 20 мл каждый, и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Смесь фильтровали и концентрировали на силикагеле. Колоночная хроматография (10-100% EtOAc/гептан) давала 295 мг (25%) 1-(5-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этанона в виде белого твердого вещества, используемого непосредственно на следующей стадии. MS m/z 233,2 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,55 (с, 2H), 7,23-7,07 (м, 4H), 2,78 (с, 3H).

Стадия 2:

1-(5-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этанон (290 мг, 1,25 ммоль), NH<sub>4</sub>OAc (1,9 г, 24,6 ммоль) и NaBH<sub>3</sub>CN (314 мг, 5,00 ммоль) переносили в 20 мл EtOH с крепостью 200 и нагревали при 130°C в течение 3 мин в микроволновом аппарате. Смесь концентрировали для удаления EtOH. Неочищенное вещество переносили в 30 мл воды +25 мл EtOAc. Добавляли 6N NaOH до достижения уровня pH водного раствора ~10. Слои разделяли и экстрагировали водный раствор при помощи EtOAc (25 мл). Объединенный органический слой промывали 25 мл насыщенного солевого раствора и сушили при помощи Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 275 мг неочищенного масла рыжевато-коричневого цвета, которое использовали далее без дополнительной очистки. Основной продукт Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=1,26 мин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Вода (5 мМ Аммоний формиат, 2% АСN); В: АСN. Скорость потока = 2 мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5%-95% В в течение 1,70 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.) MS m/z 234,1 (M+H)<sup>+</sup>.

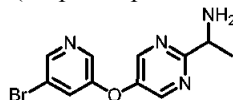
Следующие промежуточные соединения получали с использованием способа, аналогичного описанному для получения промежуточного соединения 155.

Промежуточное соединение 156: 1-(5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил)этанамин



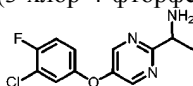
Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=0,81 мин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Вода (5 мМ Аммоний формиат, 2% АСN); В: АСN. Скорость потока = 2 мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5%-95% В в течение 1,70 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.) MS m/z 252,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 157: 1-(5-(5-бромпиридин-3-илокси)пиримидин-2-ил)этанамин



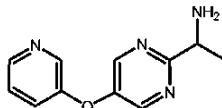
Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=1,29 мин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Вода (5 мМ Аммоний формиат, 2% АСN); В: АСN. Скорость потока = 2 мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5%-95% В в течение 1,70 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.) MS m/z 297,3 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 158: 1-(5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этанамин



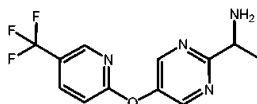
Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=1,40 мин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Вода (5 мМ Аммоний формиат, 2% ACN); В: ACN. Скорость потока = 2 мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5%-95% В в течение 1,70 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.) MS m/z 268,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 159: 1-(5-(пиридин-3-илокси)пиримидин-2-ил)этанамин



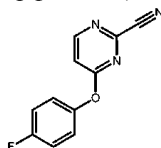
Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=1,21 мин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Вода (5 мМ Аммоний формиат, 2% ACN); В: ACN. Скорость потока = 2 мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5%-95% В в течение 1,70 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.) MS m/z 218,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 160: 1-(5-(5-(трифторметил)пиридин-2-илокси)пиримидин-2-ил)этанамин



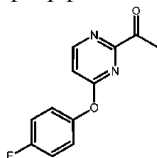
Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=1,16 мин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Вода (5 мМ Аммоний формиат, 2% ACN); В: ACN. Скорость потока = 2 мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5%-95% В в течение 1,70 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.) MS m/z 285,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 161: 4-(4-фторфенокси)пиримидин-2-карбонитрил



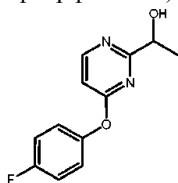
Раствор 4-хлорпиримидин-2-карбонитрила (0,63 г, 4,51 ммоль) и 4-фторфенола (0,51 г, 4,51 ммоль) в 5 мл DMF охлаждали до 0°C в атмосфере N<sub>2</sub>. Медленно добавляли NaNH (0,217 г 60% суспензии, 5,42 ммоль). Наблюдали выделение тепла при барботировании. Внутреннюю температуру поддерживали ниже 5°C. Через 15 мин охлаждающую баню удаляли. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали 1 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали при помощи (3×25 мл) EtOAc. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, по 40 мл каждого. Сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали на силикагеле в вакууме. Колончатая хроматография (EtOAc/гептан, 10-100% градиент) давала 0,72 г (74%) (4-фторфенокси)пиримидин-2-карбонитрила в виде кристаллического твердого вещества белого цвета. Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=1,38 мин, Градиент: 2-98% В в течение 1,7 мин - поток 1 мл/мин. Элюент А: Вода + 3,75 мМ NH<sub>4</sub>Ac + 2% ACN. Колонка: Acquity CSH 1,7 мкм 2,1×50 мм - 50°C. MS m/z 216,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 162: 1-(4-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этанон



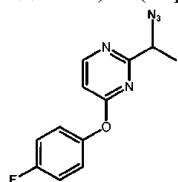
4-(4-фторфенокси)пиримидин-2-карбонитрил (450 мг, 2,09 ммоль) суспендировали в 12 мл безводного раствора эфира в атмосфере N<sub>2</sub>. Сосуд охлаждали до 0°C. Добавляли MeMgBr (3,1 мл 1,0 М раствора в бутиловом эфире, 3,10 ммоль) в течение 5 мин. Желто-зеленую суспензию перемешивали 30 мин, затем гасили 50 мл насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl. Уровень pH доводили до ~6 при помощи концентрированной HCl. Смесь экстрагировали при помощи (2×40 мл) EtOAc. Промывали органические вещества 30 мл насыщенного соевого раствора и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтровали и концентрировали на силикагеле. Колончатая хроматография (10-100% EtOAc в гептане) давала 157 мг (32%) 1-(4-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этанона в виде желтого масла. Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=1,44 мин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Вода (5 мМ Аммоний формиат, 2% ACN); В: ACN. Скорость потока = 2 мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5%-95% В в течение 1,70 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.) MS m/z 233,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 163: 1-(4-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этанол



1-(4-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этанол (0,150 г, 0,646 ммоль) переносили в 2,5 мл смеси 4:1 MeOH:DCM и охлаждали до 0°C. Добавляли NaBH<sub>4</sub> (49 мг, 1,30 ммоль). Наблюдали шипение. Через 10 мин охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме. Белый остаток переносили в 10 мл воды и экстрагировали при помощи EtOAc (2×10 мл). Промывали органические вещества 10 мл насыщенного солевого раствора. Сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтровали и концентрировали с получением 143 мг (95%) 1-(4-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этанола в виде бесцветного масла. Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=1,38 мин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Вода (5 mM Аммоний формиат, 2% ACN); В: ACN. Скорость потока = 2 мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5%-95% В в течение 1,70 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.) MS m/z 235,1 (M+H)<sup>+</sup>.

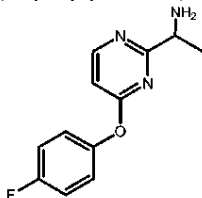
Промежуточное соединение 164: 2-(1-азидоэтил)-4-(4-фторфенокси)пиримидин



В атмосфере N<sub>2</sub> 1-(4-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этанол (140 мг, 0,598 ммоль) растворяли в 3 мл безводного DCM. Добавляли триэтиламин (0,175 мл, 1,26 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C. Добавляли MsCl (0,070 мл, 0,897 ммоль) и смесь перемешивали 15 мин. Поддерживая температуру при 0°C, DCM растворитель удаляли в потоке N<sub>2</sub>. Остаток переносили в 2 мл сухого DMF. Добавляли NaN<sub>3</sub> (78 мг, 1,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь вливали в 20 мл воды и экстрагировали при помощи 20 мл EtOAc. Органический слой промывали 20 мл насыщенного солевого раствора и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтровали и концентрировали с получением 120 мг (77%) 2-(1-азидоэтил)-4-(4-фторфенокси)пиримидина в виде желтого масла.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,49 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,16-6,90 (м, 4H), 6,70 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,34 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 1,55-1,46 (м, 3H).

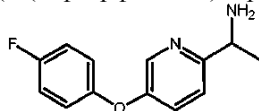
Промежуточное соединение 165: 1-(4-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этанамин



2-(1-азидоэтил)-4-(4-фторфенокси)пиримидин (120 мг, 0,463 ммоль) растворяли в 2 мл чистого EtOH. Добавляли 24,6 мг (0,023 ммоль) катализатора 10% палладий на углероде. При интенсивном перемешивании из реакционного сосуда откачивали воздух и продували 3 раза при помощи H<sub>2</sub>. Реакционный сосуд был снабжен баллоном с H<sub>2</sub>, и смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением 75 мг (69%) 1-(4-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этанамин в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,45 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,13-6,92 (м, 4H), 6,59 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,00 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 1,34-1,30 (м, 3H). Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=1,18 мин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Вода (5 mM Аммоний формиат, 2% ACN); В: ACN. Скорость потока = 2 мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5%-95% В в течение 1,70 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.) MS m/z 234,2 (M+H)<sup>+</sup>.

Следующие промежуточные соединения получали с использованием способов, аналогичных описанным для получения промежуточных соединений 161-165.

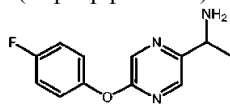
Промежуточное соединение 166: 1-(5-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этанамин



Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=0,91 мин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Вода (5 mM Аммоний формиат, 2% ACN); В: ACN. Скорость потока = 2

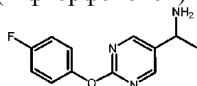
мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5%-95% В в течение 1,70 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.) MS m/z 233,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 167: 1-(5-(4-фторфенокси)пиразин-2-ил)этанамин



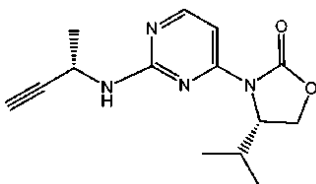
Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=1,39 мин. (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Вода (5 мМ Аммоний формиат, 2% ACN); В: ACN. Скорость потока = 2 мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5%-95% В в течение 1,70 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.) MS m/z 217,1 (Основной фрагмент + H)<sup>+</sup>.

Промежуточное соединение 168: 1-(2-(4-фторфенокси)пиримидин-5-ил)этанамин



Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=1,20 мин (Колонка = Inertsil C8 Column, 3,0 мкм, 3,0×30 мм. Температура колонки = 50°C. Элюенты = А: Вода (5 мМ Аммоний формиат, 2% ACN); В: ACN. Скорость потока = 2 мл/мин. Градиент = 0 мин 5% В; 5%-95% В в течение 1,70 мин; 0,3 мин 95% В; 2,1 мин 1% В.) MS m/z 233,9 (M+H)<sup>+</sup>.

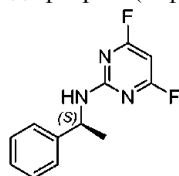
Промежуточное соединение 169: (S)-4-Изопропил-3-[2-((S)-1-метил-проп-2-иниламино)пиримидин-4-ил]-оксазолидин-2-он



К раствору соединения (S)-3-(2-Хлор-пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (1,03 г, 4,3 ммоль) в DMSO (12 мл) добавляли метил-проп-2-иниламин, соль HCl (450 мг, 4,3 ммоль) и диизопропилэтиламин (2,2 мл, 12,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (50 мл) и промывали водой (25 мл) и насыщенным соевым раствором (25 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан, от 0 до 75%) давала (S)-4-Изопропил-3-[2-((S)-1-метил-проп-2-иниламино)-пиримидин-4-ил]-оксазолидин-2-он (360 мг) с 31% выходом.

LC-MS m/z: 275,1 (M-Вос)+; Rt: 1,33 мин.

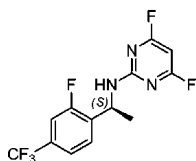
Промежуточное соединение 170: (S)-4,6-дифтор-N-(1-фенилэтил)пиримидин-2-амин



Раствор 2,4,6-трифторпиримидина (128,4 мг, 0,96 ммоль) и изопропилэтиламина (0,50 мл, 2,9 ммоль, 3 экв.) в диоксане (5 мл) охлаждали до 0°C при помощи ледяной бани. Через 30 мин ледяную баню удаляли и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания в течение ночи, реакционную смесь концентрировали до светло-коричневого масла и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан, от 0 до 100%) с получением (S)-4,6-дифтор-N-(1-фенилэтил)пиримидин-2-амин (151,2 мг, белое твердое вещество) с 45% выходом.

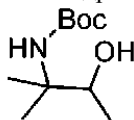
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,35-7,40 (м, 2H), 7,29-7,34 (м, 2H), 7,20-7,26 (м, 1H), 5,84 (с, 1H), 5,08 (кв, J=6,91 Гц, 1H), 1,52 (д, J=7,04 Гц, 3H); LC-MS m/z: 236,1 (M+H)<sup>+</sup>; Rt: 0,95 мин.

Промежуточное соединение 171: (S)-4,6-дифтор-N-(1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)пиримидин-2-амин



Промежуточное соединение 171 получали способом, аналогичным описанному для получения промежуточного соединения 170. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 7,58 (т, J=7,63 Гц, 1H), 7,34-7,48 (м, 2H), 5,84 (шир.с, 1H), 5,35 (кв, J=6,91 Гц, 1H), 1,54 (д, J=7,04 Гц, 3H). MS m/z: 321,9 (M+H)<sup>+</sup>; Rt: 1,11 мин.

Промежуточное соединение 172: трет-бутил 3-гидрокси-2-метилбутан-2-илкарбамат



Стадия 1: Получение трет-бутил 1-(метокси(метил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-илкарбамата  
2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановую кислоту (6,62 г, 32,6 ммоль), O,N-диметилгидроксиламингидрохлорид (3,50 г, 35,8 ммоль) и NATU (14,86 г, 39,1 ммоль) объединяли в DMF (100 мл). К этому раствору добавляли основание Хюнига (17,07 мл, 98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи (17 ч). Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме и остаток разбавляли при помощи EtOAc (300 мл) и промывали водой (2×80 мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (10-50 процентов EtOAc-Гексан) до получения желаемого продукта в виде белого твердого вещества (6,36 г). ЖХМС m/z 247,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,61 мин.

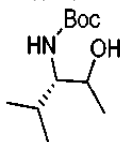
Стадия 2: Получение трет-бутил 2-метил-3-оксобутан-2-илкарбамата

К раствору трет-бутил 1-(метокси(метил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-илкарбамата (4,26 г, 17,30 ммоль) в THF (100 мл) при -70°C добавляли по каплям метиллитий (32,4 мл, 51,9 ммоль). Холодную баню заменяли баней с температурой -40°C и реакцию перемешивали в течение 4 ч. Затем осторожно добавляли насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) для гашения реакционной смеси. Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и разбавляли при помощи EtOAc (100 мл) и водой (50 мл). Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические вещества затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (10-50% EtOAc-гексан) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (2,36 г). ЖХМС m/z 224,2 (M+Na)<sup>+</sup>, Rt 0,7 мин.

Стадия 3: Получение трет-бутил 3-гидрокси-2-метилбутан-2-илкарбамата

К раствору трет-бутил 2-метил-3-оксобутан-2-илкарбамата (2,36 г, 11,73 ммоль) в MeOH (30 мл) при 0°C добавляли порциями NaBH<sub>4</sub> (0,887 г, 23,45 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем осторожно добавляли раствор HCl (1 M, 0,2 мл) для гашения реакционной смеси. Реакционную смесь затем концентрировали и разбавляли при помощи EtOAc (50 мл) и водой (10 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические вещества затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (10-50% EtOAc-гексан) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (2,12 г). ЖХМС m/z 204,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,69 мин.

Промежуточное соединение 173: трет-бутил ((3S)-2-гидрокси-4-метилпентан-3-ил)карбамат



Стадия 1: Получение трет-бутил 1-(метокси(метил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-илкарбамата

К раствору (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-метилбутановой кислоты (5,86 г, 27,0 ммоль) в DCM (100 мл) при 0°C добавляли порциями ди(1H-имидазол-1-ил)метанол (4,81 г, 29,7 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 30 мин. Затем добавляли O,N-диметилгидроксиламингидрохлорид (3,16 г, 32,4 ммоль) с последующим медленным добавлением триэтиламина (3,28 г, 32,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение ночи (18 ч) и разбавляли при помощи DCM (200 мл) и промывали при помощи HCl (1 M, 2×50 мл) и насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×50 мл), H<sub>2</sub>O (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органическое вещество затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (6,61 г). ЖХМС m/z 261,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,77 мин.

Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил 2-метил-4-оксопентан-3-илкарбамат

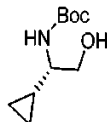
К раствору (S)-трет-бутил 1-(метокси(метил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (4,23 г, 16,25 ммоль) в THF (100 мл) при -70°C добавляли по каплям метиллитий (1,071 г, 48,7 ммоль). Охлаждающую баню, замененную баней с температурой -40°C (MeCN в сухом льду), удаляли, и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Затем осторожно добавляли насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl (10 мл) для гашения реакционной смеси. Реакционную смесь затем оставляли нагреваться до комнатной температуры и разбавляли при помощи EtOAc (100 мл) и воды (50 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические вещества затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (10-50% EtOAc-гексан) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (3,01 г). ЖХМС m/z 238,2 (M+Na)<sup>+</sup>, Rt 0,78 мин.



## Стадия 3: Получение трет-бутил 3-гидрокси-2-метилбутан-2-илкарбамата

К раствору (S)-трет-бутил 2-метил-4-оксопентан-3-илкарбамата (2,65 г, 12,31 ммоль) в MeOH (30 мл) при 0°C добавляли порциями NaBH<sub>4</sub> (0,931 г, 24,62 ммоль). Охлаждающую баню удаляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем осторожно добавляли раствор HCl (1 М, 0,3 мл) для гашения реакционной смеси. Реакционную смесь затем концентрировали и разбавляли при помощи EtOAc (50 мл) и воды (10 мл). Фазы разделяли и водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические вещества затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (10-50% EtOAc-гексан) с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (2,05 г). ЖХМС m/z 240,2 (M+Na)<sup>+</sup>, Rt 0,69 мин.

Промежуточное соединение 174: (S)-трет-бутил (1-циклопропил-2-гидроксиэтил)карбамат



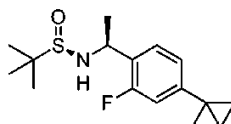
## Стадия 1: Получение трет-бутил 1-(метокси(метил)амино)-2-метил-1-оксопропан-2-илкарбамата

К (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-циклопропилуксусной кислоте (5,01 г, 23,28 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли по каплям триметилсилилдиазометан (18,62 мл, 37,2 ммоль) пока не прекращалось выделение пузырей. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и гасили каплями HOAc (0,1 мл). Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде светло-рыжевато-коричневого масла (5,35 г). ЖХМС m/z 252,1 (M+Na)<sup>+</sup>, Rt 0,77 мин.

## Стадия 2: Получение (S)-трет-бутил (1-циклопропил-2-гидроксиэтил)карбамата

К раствору (S)-метил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-циклопропилацетата (5,35 г, 23,33 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (100 мл) добавляли LiBH<sub>4</sub> (0,762 г, 35,0 ммоль), с последующим добавлением по каплям метанола (1,420 мл, 35,0 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 40°C в течение часа. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и гасили при помощи HCl (1 М) до уровня pH=2 для водного слоя. Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали при помощи DCM (3×100 мл). Органическое вещество затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением конечного неочищенного продукта (4,16 г). ЖХМС m/z 224,1 (M+Na)<sup>+</sup>, Rt 0,62 мин.

Промежуточное соединение 175: (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(1-метилциклопропил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



## Стадия 1.

В высушенную в печи круглодонную колбу с магнитной мешалкой добавляли 4-бром-2-фторбензальдегид (5 г, 24,6 ммоль), (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (3,28 г, 27,1 ммоль) и DCE (49 мл). К этой смеси затем добавляли сульфат меди (II) (5,90 г, 36,9 ммоль). Реакционную смесь нагревали в предварительно нагретой масляной бане до 55°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, твердые вещества промывали при помощи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Фильтрат концентрировали с получением вязкого желтого масла (R,E)-N-(4-бром-2-фторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (7,73 г, 25,2 ммоль, 103% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,27 (с, 9H), 7,31-7,42 (м, 2H), 7,87 (т, J=7,87 Гц, 1H), 8,83 (с, 1H). ЖХМС m/z 307,9 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,01 мин.

## Стадия 2.

К раствору (R,E)-N-(4-бром-2-фторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (7,73 г, 25,2 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (252 мл), охлажденному до 0°C (вода/ледяная баня) под азотом, добавляли 3М раствор метилмагнийбромида (33,7 мл, 101 ммоль) в Et<sub>2</sub>O. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин при 0°C, затем постепенно оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем гасили путем медленного добавления насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl. Водную смесь экстрагировали при помощи EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на силикагеле. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/Гептан, от 40 до 100%) давала (R)-N-((S)-1-(4-бром-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (4,93 г, 15,3 ммоль, 60% выход) в виде белого кристаллического твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (с, 9H), 1,56 (д, J=6,70 Гц, 3H), 3,34 (шир.с, 1H), 4,77-4,87 (м, 1H), 7,19-7,31 (м, 3H). ЖХМС m/z 324,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,90 мин.

## Стадия 3.

В сосуд с микроволновым нагревом с магнитной мешалкой добавляли (R)-N-((S)-1-(4-бром-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1 г, 3,10 ммоль), пинаколиновый эфир изопроненилбороновой кислоты (1,51 мл, 8,07 ммоль), DME (8 мл), карбонат натрия (7,76 мл, 15,5 ммоль) (2,0 М вод-

ный раствор) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  аддукт (0,127 г, 0,155 ммоль). Сосуд накрывали крышкой и нагревали микроволновым излучением в течение 20 мин при  $100^\circ\text{C}$ . Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водную смесь экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$ . Органические фазы объединяли, промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали на силикагеле. Колоночная хроматография на силикагеле ( $\text{EtOAc}$ /гептан, от 50 до 100%) давала (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (830 мг, 2,93 ммоль, 94% выход) в виде бледно-коричневого кристаллического вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  1,08-1,11 (м, 9H), 1,47 (д,  $J=6,80$  Гц, 3H), 2,09 (д,  $J=0,54$  Гц, 3H), 4,61-4,71 (м, 1H), 5,14 (т,  $J=1,32$  Гц, 1H), 5,43 (д,  $J=5,58$  Гц, 1H), 5,49 (с, 1H), 7,24-7,30 (м, 1H), 7,31-7,36 (м, 1H), 7,41-7,47 (м, 1H). ЖХМС  $m/z$  284,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, Rt 0,93 мин.

Стадия 4.

В круглодонную колбу, содержащую (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,37 г, 1,31 ммоль) в  $\text{DCE}$  (13 мл) при  $0^\circ\text{C}$  добавляли в атмосфере аргона диэтилцинк (1,0М раствор в гексане) (13,1 мл, 13,1 ммоль) с последующим добавлением по каплям хлоридометана (0,95 мл, 13,1 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  после чего добавляли вторую порцию диэтилцинка (1,0М раствор в гексане) (13,1 мл, 13,1 ммоль) с последующим добавлением хлоридометана (0,95 мл, 13,1 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали 18 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  в ледяной бане и в холодную реакционную смесь медленно добавляли насыщенный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Водную смесь экстрагировали при помощи  $\text{EtOAc}$ . Органические фазы объединяли, промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали на силикагеле. Колоночная хроматография на силикагеле ( $\text{EtOAc}$ /гептан, от 20 до 100%) давала белый кристаллический (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(1-метилциклопропил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (89 мг, 0,299 ммоль, 22,92% выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0,75-0,79 (м, 2H), 0,85-0,90 (м, 2H), 1,20 (с, 9H), 1,55 (с, 3H), 1,57 (д,  $J=6,80$  Гц, 1H), 3,34 (д,  $J=5,23$  Гц, 1H), 4,75-4,85 (м, 1H), 6,90 (дд,  $J=12,30, 1,74$  Гц, 1H), 6,97 (дд,  $J=8,05, 1,78$  Гц, 1H), 7,22 (т,  $J=7,97$  Гц, 1H). ЖХМС  $m/z$  298,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, Rt 1,01 мин.

Промежуточные соединения в табл. 4к получали способом, аналогичным тому, что описан для получения промежуточного соединения 175.

Таблица 4к

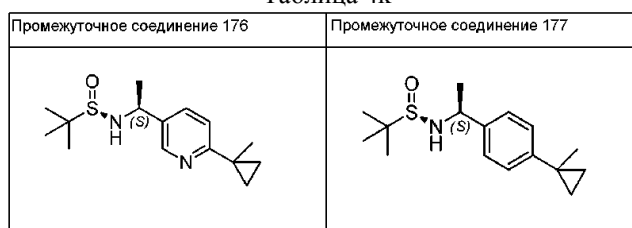
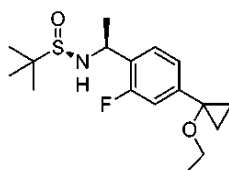


Таблица 4м. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и сигнал ЖХМС для каждого промежуточного соединения, перечисленного в табл. 4к

Промежуточное соединение: название	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц) $\delta$ м. д.	ЖХМС
176: (R)-2-метил-N-((S)-1-(6-(1-метилциклопропил)пиридин-3-ил)этил)пропан-2-сульфинамид		MS $m/z$ 282,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> , Rt 0,48 мин.
177: (R)-2-метил-N-((S)-1-(4-(1-метилциклопропил)фенил)этил)пропан-2-сульфинамид	( $\text{CDCl}_3$ ) 0,71-0,76 (м, 2H), 0,85-0,89 (м, 2H), 1,20-1,22 (м, 9H), 1,41 (с, 3H), 1,53 (д, $J=6,65$ Гц, 3H), 3,29 (д, $J=3,57$ Гц, 1H), 4,50-4,57 (м, 1H), 7,21 (с, 2H), 7,23 (с, 2H)	MS $m/z$ 280,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> , Rt 0,98 мин.

Промежуточное соединение 178: (R)-N-((S)-1-(4-(1-этоксциклопропил)-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



## Стадия 1.

В сосуд с микроволновым нагревом с магнитной мешалкой добавляли (R)-N-((S)-1-(4-бром-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (500 мг, 1,55 ммоль) с последующим добавлением трибутил(1-этоксивинил)олова (1,12 г, 3,10 ммоль), триэтиламин (0,65 мл, 4,65 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> аддукт (63 мг, 0,078 ммоль). К твердым веществам добавляли толуол (10 мл). Сосуд накрывали крышкой и нагревали в предварительно нагретой песочной ванне при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выгружали на колонку с силикагелем. Колоночная хроматография на силикагеле (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, от 0 до 10% с 1% NH<sub>4</sub>OH буфером) давала (R)-N-((S)-1-(4-(1-этоксивинил)-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (498 мг, 1,59 ммоль, 102% выход) в виде коричневого вязкого масла, которое кристаллизовалось при стоянии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (с, 9H), 1,43 (т, J=6,97 Гц, 3H), 1,58 (д, J=6,75 Гц, 3H), 3,35 (д, J=4,74 Гц, 1H), 3,92 (кв, J=6,96 Гц, 2H), 4,23 (д, J=2,79 Гц, 1H), 4,65 (д, J=2,79 Гц, 1H), 4,79-4,89 (м, 1H), 7,16-7,20 (м, 1H), 7,29-7,34 (м, 1H), 7,39 (дд, J=8,07, 1,66 Гц, 1H).

## Стадия 2.

В круглодонную колбу, содержащую (R)-N-((S)-1-(4-(1-этоксивинил)-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,49 г, 1,56 ммоль) и хлоридметан (1,14 мл, 15,6 ммоль) в толуоле (15 мл) при 0°C в атмосфере аргона добавляли диэтилцинк (1,0М раствор в гексане) (15,6 мл, 15,6 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C в ледяной бане и в холодную реакционную смесь медленно добавляли насыщенный раствор NH<sub>4</sub>Cl. Водную смесь экстрагировали при помощи EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на силикагеле. Колоночная хроматография на силикагеле (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, от 0 до 10%) давала (R)-N-((S)-1-(4-(1-этоксциклопропил)-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (145 мг, 0,44 ммоль, 28% выход) в виде вязкого коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 0,93-0,99 (м, 2H), 1,14-1,20 (м, 3H), 1,21 (с, 9H), 1,22-1,27 (м, 2H), 1,57-1,61 (м, 4H), 3,35 (д, J=4,98 Гц, 1H), 3,45 (кв, J=7,07 Гц, 2H), 4,77-4,87 (м, 1H), 6,98 (дд, J=7,58, 1,43 Гц, 3H), 7,00-7,03 (м, 4H), 7,28-7,32 (м, 1H). LC-MS m/z: 328,1 (M+H)<sup>+</sup>; Rt: 0,95 мин.

Промежуточное соединение в табл. 4п получали способом, аналогичным тому, что описан для получения промежуточного соединения 178.

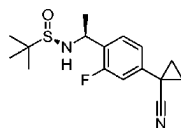
Таблица 4п

Промежуточное соединение 179	Промежуточное соединение 180	Промежуточное соединение 181

Таблица 4р. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и сигнал ЖХМС для каждого промежуточного соединения, перечисленного в табл. 4п

Промежуточное соединение: название	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м. д.	ЖХМС
179: (R)-N-((S)-1-(2,5-дифтор-4-изопропилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид		MS m/z 304,2 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,04 мин.
180: (R)-N-((S)-1-(4-бром-2,5-дифторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид		MS m/z 340,1, 342,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,96 мин.
181: (R)-N-((S)-1-(6-(1-этоксциклопропил)пиридин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид		MS m/z 311,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,52 мин.

Промежуточное соединение 182: (R)-N-((S)-1-(4-(1-цианоциклопропил)-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



## Стадия 1.

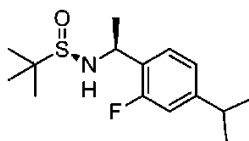
В сосуд с микроволновым нагревом с магнитной мешалкой добавляли (R)-N-((S)-1-(4-бром-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (300 мг, 0,93 ммоль), пинаколиновый эфир 4-изоксазолбороновой кислоты (218 мг, 1,12 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> аддукт (76 мг, 0,09 ммоль), фторид

калия (2,7 мл, 1,0 М раствор в воде, 2,79 ммоль) и в конце DMSO (9 мл). Реакционную смесь дегазировали при помощи пузырящегося азота (3 мин) и сосуд накрывали крышкой и нагревали в предварительно нагретой масляной бане при 130°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали при помощи EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на силикагеле. Колончатая хроматография на силикагеле (EtOAc/Гептан, от 40 до 100%) давала (R)-N-((S)-1-(4-(цианометил)-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (136 мг, 0,48 ммоль, 52% выход) в виде вязкого коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,19 (с, 9H), 1,57 (д, J=6,80 Гц, 3H), 3,39 (д, J=4,35 Гц, 1H), 3,74 (с, 2H), 4,81-4,88 (м, 1H), 7,04 (д, J=10,66 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,97 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,73 Гц, 1H). ЖХМС m/z 283,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,72 мин.

Стадия 2.

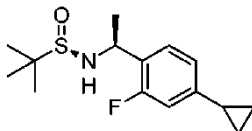
В сцинтилляционный сосуд, содержащий (R)-N-((S)-1-(4-(цианометил)-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (86 мг, 0,31 ммоль) и магнитную мешалку, добавляли толуол (2 мл). К этой смеси затем добавляли тетрабутиламмонийбромид (19 мг, 0,06 ммоль) с последующим добавлением NaOH (1,52 мл, 1,0 М раствор (водный), 1,52 ммоль) и 1,2-дибромэтан (0,11 мл, 1,22 ммоль). Сосуд накрывали крышкой и реакционную смесь энергично перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После этого добавляли 1,2-дибромэтан (0,11 мл, 1,22 ммоль) и тетрабутиламмонийбромид (19 мг, 0,06 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться еще 18 ч. Третью порцию 1,2-дибромэтана (0,11 мл, 1,22 ммоль) добавляли и реакционную смесь нагревали до 50°C еще 18 ч в предварительно нагретом алюминиевом лотке. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и водную смесь экстрагировали при помощи EtOAc. Органические вещества объединяли и дважды промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество пропускали через небольшой слой силикагеля с использованием смеси 10% MeOH:90% DCM для элюирования продукта. Раствор концентрировали с получением вязкого оранжевого масла (R)-N-((S)-1-(4-(1-цианоциклопропил)-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (23 мг, 0,08 ммоль, 24% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (с, 9H), 1,38-1,44 (м, 2H), 1,56 (д, J=6,75 Гц, 3H), 1,73-1,79 (м, 2H), 3,37 (д, J=4,45 Гц, 1H), 4,78-4,88 (м, 1H), 6,94 (дд, J=11,35, 1,91 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=8,07, 1,91 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,90 Гц, 1H). ЖХМС m/z 309,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,83 мин.

Промежуточное соединение 183: (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-изопропилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



В круглодонную колбу, содержащую (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(проп-1-ен-2-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (204 мг, 0,72 ммоль) и магнитную мешалку, добавляли MeOH (7,2 мл). К этому раствору добавляли палладий на углероде (77 мг, 10%, 0,07 ммоль) в MeOH (1 мл). Вводили атмосферу водорода и полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, в это время добавляли дополнительное количество палладия на углероде (300 мг) в MeOH (5 мл). Снова вводили атмосферу водорода и реакционную смесь оставляли перемешиваться еще 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали через шприцевой фильтр и концентрировали с получением светло-коричневого вязкого масла (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-изопропилфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (149 мг, 0,52 ммоль, 73% выход) которое кристаллизовалось при стоянии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,20 (с, 9H), 1,24 (д, J=5,87 Гц, 6H), 1,58 (д, J=6,70 Гц, 3H), 2,89 (дт, J=13,79, 6,90 Гц, 1H), 3,35 (д, J=5,04 Гц, 1H), 4,76-4,85 (м, 1H), 6,90 (дд, J=12,03, 1,52 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=7,90, 1,54 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,97 Гц, 1H). ЖХМС m/z 286,3 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,01 мин.

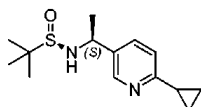
Промежуточное соединение 184: (R)-N-((S)-1-(4-циклопропил-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



В сосуд с микроволновым нагревом, содержащий магнитную мешалку, добавляли (R)-N-((S)-1-(4-бром-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (100 мг, 0,31 ммоль) с последующим добавлением циклопропилтрифторбората калия (459 мг, 3,10 ммоль), карбоната цезия (506 мг, 1,55 ммоль) и Pd(OAc)<sub>2</sub> (7 мг, 0,03 ммоль) и ди(1-адамантил)-н-бутилфосфина (22 мг, 0,06 ммоль), толуола (2,6 мл) и в конце воды (0,5 мл). Сосуд накрывали крышкой и нагревали при помощи микроволнового излучения в течение 20 мин при 100°C, с последующим тепловым нагревом при 100°C в предварительно нагретом алюминиевом поддоне в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Водную смесь экстрагировали при помощи EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали водой,

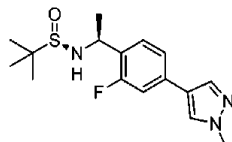
насыщенным соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали с получением желтого кристаллического вещества (R)-N-((S)-1-(4-циклопропил-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (116 мг, 0,33 ммоль, 10 6% выход). ЖХМС  $m/z$  284,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, Rt 0,90 мин.

Промежуточное соединение 185: (R)-N-((S)-1-(6-циклопропилпиридин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



(R)-N-((S)-1-(6-циклопропилпиридин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид получали способом, аналогичным используемому для получения промежуточного соединения 184. MS  $m/z$  267,1 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>, Rt 0,44 мин.

Промежуточное соединение 186: (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



В два сосуда с микроволновым нагревом с магнитными мешалками добавляли (R)-N-((S)-1-(4-бром-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,5 г, 4,65 ммоль), пинаколиновый эфир 1-метил-4-1H-пиразолбороновой кислоты (2,91 г, 13,9 ммоль), DME (20 мл), карбонат натрия (11,6 мл, 23,3 ммоль, 2,0 М водный раствор) и  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$  аддукт (190 мг, 0,23 ммоль), разделенные между двумя сосудами. Сосуды накрывали крышкой и нагревали при помощи микроволнового излучения в течение 20 мин при 100°C соответственно. Реакционные смеси объединяли, разбавляли насыщенным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали на силикагеле. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/Гептан, от 40 до 100%) давала оранжевое кристаллическое вещество (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (1,07 г, 3,31 ммоль, 71% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  м.д. 1,21 (с, 9H), 1,60 (д, J=6,80 Гц, 3H), 3,36 (д, J=4,25 Гц, 1H), 3,96 (с, 3H), 4,79-4,91 (м, 1H), 7,13 (дд, J=11,69, 1,61 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,00, 1,64 Гц, 1H), 7,30-7,37 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,74 (с, 1H). LC-MS  $m/z$ : 324,0 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>; Rt 0,74 мин.

Промежуточные соединения в табл. 4q получали способом, аналогичным тому, что описан для получения промежуточного соединения 186.

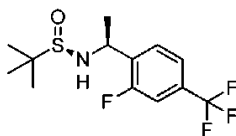
Таблица 4q

Промежуточное соединение 187	Промежуточное соединение 188	Промежуточное соединение 189

Таблица 4r. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и сигнал ЖХМС для каждого промежуточного соединения, перечисленного в табл. 4q

Промежуточное соединение: название	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) $\delta$ м.д.	ЖХМС
187: (R)-2-метил-N-((S)-1-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)этил)пропан-2-сульфинамид		MS $m/z$ 306,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> , Rt 0,71 мин.
188: (R)-N-((S)-1-(4-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид		MS $m/z$ 320,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> , Rt 0,72 мин.
189: (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид	(DMSO) 1,10 (с, 9H), 1,47 (д, J=6,75 Гц, 3H), 4,60-4,70 (м, 1H), 5,41 (д, J=5,48 Гц, 1H), 7,38-7,44 (м, 3H), 7,96 (шир.с, 1H), 8,23 (шир.с, 1H), 12,97 (шир.с, 1H)	MS $m/z$ 310,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) <sup>+</sup> , Rt 0,67 мин.

Промежуточное соединение 190: (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид

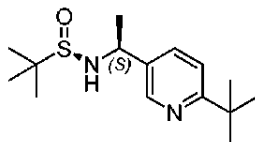


В высушенную в печи круглодонную колбу с магнитной мешалкой добавляли 2-фтор-4-(трифторметил)бензальдегид (5 г, 26,0 ммоль), (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (3,47 г, 28,6 ммоль) и DCE (52 мл). К этой смеси затем добавляли сульфат меди (II) (6,23 г, 39,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали в предварительно нагретой масляной бане при 55°C в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, твердые вещества промывали при помощи DCE. Фильтрат концентрировали с получением вязкого зеленого масла (R,E)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (7,3 г, 24,7 ммоль, 95% выход). Вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ м.д. 1,29 (с, 9H), 7,44 (д, J=10,08 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,27 Гц, 1H), 8,13 (т, J=7,46 Гц, 1H), 8,92 (с, 1H). LC-MS m/z: 296,0 (M+H)<sup>+</sup>; Rt 1,02 мин.

Стадия 2.

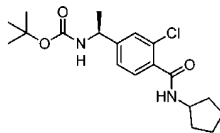
К раствору (R,E)-N-(2-фтор-4-(трифторметил)бензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (7,3 г, 24,7 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (247 мл), охлажденному до 0°C (вода/ледяная баня) под азотом, добавляли 3M раствор метилмагнийбромида (33 мл, 99 ммоль) в Et<sub>2</sub>O. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин при 0°C, затем постепенно оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем гасили путем медленного добавления насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl. Водную смесь экстрагировали при помощи EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали на силикагеле. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/Гептан, от 40 до 100%) давала (R)-N-((S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (4,68 г, 15,0 ммоль, 61% выход) в виде белого кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (с, 9H), 1,60 (д, J=6,80 Гц, 3H), 3,38 (д, J=4,01 Гц, 1H), 4,87-4,97 (м, 1H), 7,33 (д, J=10,32 Гц, 1H), 7,39-7,45 (м, 1H), 7,49-7,55 (м, 1H). LC-MS m/z: 312,0 (M+H)<sup>+</sup>; Rt 0,92 мин.

Промежуточное соединение 191: (R)-N-((S)-1-(6-трет-бутилпиридин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид



(R)-N-((S)-1-(6-трет-бутилпиридин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид получали способами, аналогичными тем, которые использовали для получения промежуточного соединения 190. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,22 (с, 9H) 1,37 (с, 9H) 1,57 (д, J=6,75 Гц, 3H) 3,31 (д, J=3,37 Гц, 1H) 4,56-4,65 (м, 1H) 7,32 (д, J=8,22 Гц, 1H) 7,57 (дд, J=8,24, 2,23 Гц, 1H) 8,54 (д, J=2,05 Гц, 1H). MS m/z 283,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,51 мин.

Промежуточное соединение 192: (S)-трет-бутил 1-(3-хлор-4-(циклопентилкарбамоил)фенил)этилкарбамат



Стадия 1.

В круглодонную колбу с магнитной мешалкой добавляли 4-((S)-1-аминоэтил-2-хлорбензойную кислоту, HCl соль (1,05 г, 4,45 ммоль) с последующим добавлением THF (40 мл). К этому раствору добавляли DIEA (1,86 мл, 10,7 ммоль). Реакционная смесь становилась мутно-белой, далее добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,07 г, 4,89 ммоль). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 18 ч при комнатной температуре. В это время реакционную смесь далее нагревали до 60°C в течение 2 ч в масляной бане. Затем добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (1,07 г, 4,89 ммоль) и NMP (20 мл) и полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 ч при 60°C. Летучие вещества удаляли. Полученное масло разбавляли насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и водную смесь экстрагировали при помощи EtOAc. Органические фазы объединяли, промывали дважды водой, насыщенным солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали до вязкого желтого масла (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбониламино)этил)-2-хлорбензойной кислоты (2,32 г, 6,19 ммоль, 139% выход), которое содержит некоторый избыток ди-трет-бутилдикарбоната и NMP. ЖХМС m/z 284,9 (M+H)<sup>+</sup> (фрагмент карбоновой кислоты + CH<sub>3</sub>CN аддукт), Rt 0,75 мин.

## Стадия 2.

В круглодонную колбу с магнитной мешалкой добавляли (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбониламино)этил)-2-хлорбензойную кислоту (450 мг, 1,20 ммоль), циклопентиламин (355 мкл, 3,60 ммоль), EDC HCl (460 мг, 2,40 ммоль), 1-гидрокси-7-аза-бензотриазол (229 мг, 1,68 ммоль) и DMF (6 мл). В эту смесь затем добавляли DIEA (629 мкл, 3,60 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 18 ч.

Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали при помощи EtOAc. Органические фазы объединяли, дважды промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали до коричневого кристаллического вещества (S)-трет-бутил 1-(3-хлор-4-(циклопентилкарбамоил)фенил)этилкарбамата (476 мг, 1,17 ммоль, 97% выход). ЖХМС m/z 367,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,90 мин.

Промежуточные соединения в табл. 4s получали способом, аналогичным тому, что описан для получения промежуточного соединения 192.

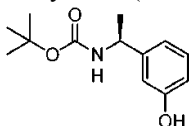
Таблица 4s

Промежуточное соединение 193	Промежуточное соединение 194

Таблица 4t. Химическое название и сигнал ЖХМС для каждого промежуточного соединения, перечисленного в табл. 4s

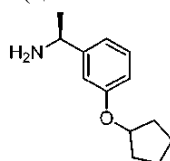
Промежуточное соединение: название	ЖХМС
193: (S)-трет-бутил 1-(3-хлор-4-(циклогексил карбамоил)фенил)этилкарбамат	MS m/z 381,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,96 мин.
194: трет-бутил (S)-1-(3-хлор-4-((1R,4S)-4-гидроксициклогексил карбамоил)фенил)этилкарбамат	MS m/z 391,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,71 мин.

Промежуточное соединение 195: (S)-трет-бутил 1-(3-гидроксифенил)этилкарбамат



Суспензию (S)-3-(1-аминоэтил)фенола (1,188 г, 6,84 ммоль) и Вос<sub>2</sub>O (1,747 мл, 7,53 ммоль) в DCM (17,10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N<sub>2</sub>, в то время как медленно добавляли DIEA (1,434 мл, 8,21 ммоль). В изначально нерастворимые исходные вещества медленно растворялись. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и затем концентрировали. Маслянистый остаток снова растворяли в EtOAc и промывали насыщенным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, с последующей промывкой насыщенным солевым раствором. Исходный водный слой повторно экстрагировали при помощи EtOAc, который затем промывали насыщенным солевым раствором и объединяли с предыдущей партией EtOAc. Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до 2,4 г неочищенного прозрачного желтоватого масла, которое очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан, от 0 до 30%), с получением (S)-трет-бутил 1-(3-гидроксифенил)этилкарбамата в виде прозрачного бесцветного масла, которое затвердевало при стоянии (1,79 г, 7,55 ммоль, 110% выход). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 1,44 (шир.с, 12H), 4,08-4,18 (м, 1H), 4,76 (шир.с, 1H), 6,72 (дд, J=7,46, 1,83 Гц, 1H), 6,78 (шир.с, 1H), 6,88 (шир.с, 1H), 7,16-7,24 (м, 1H). LC-MS m/z: 223,0/182,0 (исходное вещество не наблюдали, только Вос фрагменты) (M+H)<sup>+</sup>; Rt 0,71 мин.

Промежуточное соединение 196: (S)-1-(3-(циклопентилокси)фенил)этанамин гидрохлорид



## Стадия 1: Мицунобу А

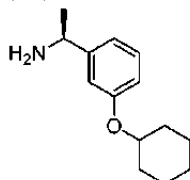
К раствору (S)-трет-бутил 1-(3-гидроксифенил)этилкарбамата (107,5 мг, 0,453 ммоль), PPh<sub>3</sub> (238 мг, 0,906 ммоль) и цикlopentanола (0,164 мл, 1,812 ммоль) в THF (2 мл) при комнатной температуре добавляли DEAD (0,143 мл, 0,906 ммоль) по каплям в атмосфере N<sub>2</sub>. Полученный желтый раствор перемешивали в течение 4 ч и затем концентрировали. Вязкое желтое масло повторно растворяли в DMSO и очищали при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой. Объединенные фракции, содержащие продукт, обессоли-

вали добавлением равного количества EtOAc и около 250 мг Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в делительную воронку. Фазы разделяли и органическое вещество промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-трет-бутил 1-(3-(циклопентилокси)фенил)этилкарбамата (75,1 мг, 0,246 ммоль, 54,3% выход) в виде белой твердой пленки. ЖХМС m/z 291,1/250,0 (исходное вещество не наблюдали, только Вос фрагменты) (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,07 мин.

Стадия 2.

(S)-трет-бутил 1-(3-(циклопентилокси)фенил)этилкарбамат (75,1 мг, 0,246 ммоль) растворяли в 4 М растворе HCl в диоксане (1 мл, 4,00 ммоль) и полученной смеси давали отстояться в течение 1 ч, затем концентрировали с получением (S)-1-(3-(циклопентилокси)фенил)этанамин в виде соли HCl (выход предполагался количественный). ЖХМС m/z 206,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,61 мин.

Промежуточное соединение 197: (S)-1-(3-(циклогексилокси)фенил)этанамин гидрохлорид



Стадия 1: Мицунобу В

К раствору (S)-трет-бутил 1-(3-гидроксифенил)этилкарбамата (100 мг, 0,421 ммоль), циклогексанола (0,180 мл, 1,686 ммоль) и PPh<sub>3</sub> (221 мг, 0,843 ммоль) в THF (2 мл), по каплям добавляли DEAD (0,133 мл, 0,843 ммоль) в атмосфере N<sub>2</sub>, при комнатной температуре. Полученный желтый раствор перемешивали в течение 3 ч, в это время при комнатной температуре добавляли очередную партию циклогексанола (0,180 мл, 1,686 ммоль), PPh<sub>3</sub> (221 мг, 0,843 ммоль) и через 10 мин DEAD (0,133 мл, 0,843 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч и затем концентрировали. Неочищенное прозрачное масло повторно растворяли в DMSO и очищали при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой. Объединенные фракции, содержащие продукт, обессоливали добавлением равного количества EtOAc и около 250 мг Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в делительную воронку. Фазы разделяли и органическое вещество промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-трет-бутил 1-(3-(циклогексилокси)фенил)этилкарбамата (74,1 мг, 0,232 ммоль, 55,0% выход) в виде прозрачной бесцветной пленки. ЖХМС m/z 305,0/264,0 (исходное вещество не наблюдали, только Вос фрагменты) (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,12 мин.

Стадия 2.

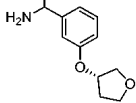
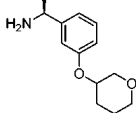
(S)-трет-бутил 1-(3-(циклогексилокси)фенил)этилкарбамат (74,1 мг, 0,232 ммоль) растворяли в 4 М растворе HCl в диоксане (1 мл, 4,00 ммоль) и полученную смесь оставляли выстаиваться в течение 1 ч, затем концентрировали с получением (S)-1-(3-(циклогексилокси)фенил)этанамин в виде соли HCl (выход предполагался количественный). ЖХМС m/z 220,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,66 мин.

Промежуточные соединения в табл. 4v получали или с использованием способа, описанного для получения промежуточного соединения 196, или промежуточного соединения 197.

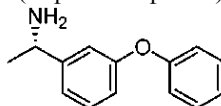
Таблица 4v

Промежуточное соединение: название	Структура	ЖХМС
198: (S)-1-(3-(циклопентилокси)фенил)этанамин		MS m/z 206,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,61 мин.
199: (S)-1-(3-(циклогексилокси)фенил)этанамин		MS m/z 220,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,66 мин.
200: (S)-1-(3-(циклогептилокси)фенил)этанамин		MS m/z 234,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,73 мин.
201: (S)-1-(3-изопропоксифенил)этанамин		MS m/z 180,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,50 мин.
202: (S)-1-(3-изобутоксифенил)этанамин		MS m/z 194,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,61 мин.



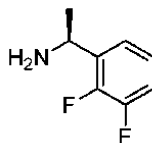
203: (S)-1-(3-((S)-тетрагидрофуран-3-илокси)фенил)этанамин		MS m/z 208,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,41 мин.
204: (1S)-1-(3-(тетрагидро-2H-пиран-3-илокси)фенил)этанамин		MS m/z 222,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,46 мин.

Промежуточное соединение 205: (S)-1-(3-феноксифенил)этанамин



В сосуд с микроволновым нагревом объемом 20 мл загружали лиганд 1-(пиридин-2-ил)пропан-2-он (90 мг, 0,665 ммоль), фенол (407 мг, 4,32 ммоль), CuBr (47,7 мг, 0,332 ммоль) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2166 мг, 6,65 ммоль). К смеси добавляли DMSO (5 мл) и (S)-1-(3-бромфенил)этанамин (0,5 мл, 3,32 ммоль). Пробирку продували N<sub>2</sub>, накрывали крышкой и черную смесь нагревали в масляной бане при 90°C в течение 18 ч. Гетерогенную смесь разбавляли при помощи EtOAc и фильтровали через воронку из пористого стекла, элюируя при помощи EtOAc и еще 5 мл DMSO. Летучие вещества затем удаляли в вакууме и неочищенную жидкость коричневого цвета фильтровали через 1 мкм PTFE фильтр и очищали при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой. Объединенные фракции, содержащие продукт, обессоливали добавлением равного количества EtOAc и около 250 мг Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в делительную воронку. Фазы разделяли и органическое вещество промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-1-(3-феноксифенил)этанамина (361,5 мг, 1,678 ммоль, 50,5% выход) в виде янтарного масла. ЖХМС m/z 214,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,61 мин.

Промежуточное соединение 206: (S)-1-(2,3-дифторфенил)этанамин



Стадия 1.

В высушенную в печи круглодонную колбу с магнитной мешалкой добавляли 2,3-дифторбензальдегид (0,5 г, 3,52 ммоль), (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (0,469 г, 3,87 ммоль) и DCE (7,04 мл). В эту смесь затем добавляли сульфат меди (II) (0,842 г, 5,28 ммоль). Реакционную смесь нагревали в предварительно нагретой масляной бане до 55°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, промывая твердые вещества при помощи DCE. Объединенный фильтрат концентрировали с получением вязкого желтого масла (R,E)-N-(2,3-дифторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,8007 г, 3,26 ммоль, 93% выход). ЖХМС m/z 246,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,91 мин.

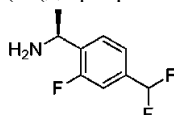
Стадия 2.

К раствору (R,E)-N-(2,3-дифторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,800 г, 3,26 ммоль) в DCM (32,6 мл), охлажденному до 0°C (вода/ледяная баня) в атмосфере N<sub>2</sub>, добавляли 3M раствор MeMgBr (4,35 мл, 13,05 ммоль) в диэтиловом эфире. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин при 0°C. Затем постепенно оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем гасили путем медленного добавления насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl и разбавляли при помощи EtOAc. Фазы разделяли, водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc и органические слои объединяли, промывали водой, насыщенным соевым раствором, сушили при помощи MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением (R)-N-((S)-1-(2,3-дифторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (0,7868 г, 3,01 ммоль, 92% выход) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z 262,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,70 мин.

Стадия 3.

В круглодонную колбу, содержащую (R)-N-((S)-1-(2,3-дифторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (786,8 мг, 3,01 ммоль), добавляли диоксан (10,000 мл). К этому раствору добавляли 4,0 M раствор HCl в диоксане (1,505 мл, 6,02 ммоль) и раствор оставляли перемешиваться 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали, растворяли в Et<sub>2</sub>O (10 мл) и снова концентрировали. Повторно добавляли Et<sub>2</sub>O и полученную смесь обрабатывали ультразвуком и твердое вещество фильтровали и сушили с получением (S)-1-(2,3-дифторфенил)этанамина (0,4213 г, 2,176 ммоль, 72,3% выход) в виде белой кристаллической соли HCl. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O) δ м.д. 1,55 (д, J=6,99 Гц, 3H), 4,71 (кв, J=6,96 Гц, 1H), 7,10-7,26 (м, 3H); ЖХМС m/z 158,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,37 мин.

Промежуточное соединение 207: (S)-1-(4-(дифторметил)-2-фторфенил)этанамин



Стадия 1: Получение 1-бром-4-(дифторметил)-2-фторбензола

Смесь 4-бром-3-фторбензальдегида (2,03 г, 10 ммоль) и трифторида (диэтиламино)серы (DAST; 1,32 мл, 10 ммоль) нагревали осторожно пока проходила экзотермическая реакция, затем нагревали при 60°C в течение 15 мин и давали остыть до комнатной температуры. Смесь разбавляли при помощи DCM (20 мл) и выливали в смесь лед/вода (30 мл). Смесь нейтрализовали при помощи NaHCO<sub>3</sub> до уровня pH~8. Отделенный водный слой экстрагировали при помощи DCM (20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии [SiO<sub>2</sub>, 40 г, гептан/этилацетат], с получением 1-бром-4-(дифторметил)-2-фторбензола (0,845 г) в виде прозрачного бесцветного масла. Стадия 2: Получение 4-(дифторметил)-2-фторбензальдегида К раствору 1-бром-4-(дифторметил)-2-фторбензола (311 мг, 1,382 ммоль) в THF (2,99 мл) добавляли бутиллитий (1,6М раствор в гексане; 0,881 мл, 1,410 ммоль) в течение ~5 мин при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C, затем добавляли по каплям DMF (0,161 мл, 2,073 ммоль) в течение ~1 мин. Перемешивание продолжали в течение 20 мин. Реакционную смесь гасили водным 1 М раствором HCl/MeOH (2:1, 3 мл) и оставляли нагреваться до комнатной температуры. Смесь разбавляли при помощи 5 мл воды. Отделенный водный слой был с эфиром (5 мл). Объединенные органические слои промывали 1М водным раствором NaOH (10 мл) и насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Повторяли реакцию с 420 мг 1-бром-4-(дифторметил)-2-фторбензола и объединяли неочищенные вещества для очистки. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии [SiO<sub>2</sub>, 24 г, гептан/этилацетат], с получением 4-(дифторметил)-2-фторбензальдегида (162,8 мг) в виде желтого масла.

Стадия 3: Получение (R,E)-N-(4-(дифторметил)-2-фторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида

К смеси 4-(дифторметил)-2-фторбензальдегида (162 мг, 0,930 ммоль) и (R)-2-метилпропан-2-сульфинамида (124 мг, 1,023 ммоль) в DCE (3 мл) добавляли сульфат меди (223 мг, 1,396 ммоль). Реакционную смесь нагревали в предварительно нагретой масляной бане до 55°C в течение 38 ч. Смеси давали остыть до комнатной температуры, фильтровали через слои целита и промывали при помощи DCE. Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением (R,E)-N-(4-(дифторметил)-2-фторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (266 мг) в виде желтого масла, которое использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС m/z 278,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,98 мин.

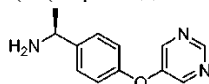
Стадия 4: Получение (R)-N-((S)-1-(4-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида

К раствору (R,E)-N-(4-(дифторметил)-2-фторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (266 мг, 0,959 ммоль) в DCM (9,6 мл) добавляли метилмагнийбромид (3М раствор в диэтиловом эфире; 1,20 мл) при 0°C. Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 30 мин при 0°C, оставляли постепенно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь охлаждали до 0°C и осторожно гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (3 мл). Отделенную водную фазу экстрагировали при помощи DCM. Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии [SiO<sub>2</sub>, 40 г, гептан/этилацетат], с получением (R)-N-((S)-1-(4-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (160,5 мг) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 294,5 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,85 мин.

Стадия 5: Получение (S)-1-(4-(дифторметил)-2-фторфенил)этанамин

К (R)-N-((S)-1-(4-(дифторметил)-2-фторфенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамиду (160 мг, 0,545 ммоль) добавляли 4М раствор HCl в диоксане (409 мкл) с получением желтого раствора. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ~1 ч. К смеси медленно добавляли диэтиловый эфир (~20 мл). Твердые вещества отфильтровывали, суспендировали в диэтиловом эфире, отфильтровывали и промывали диэтиловым эфиром, сушили при пониженном давлении с получением (S)-1-(4-(дифторметил)-2-фторфенил)этанамин (103 мг) в виде не совсем белого твердого вещества, которое использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС m/z 190,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,42 мин.

Промежуточное соединение 208: (S)-1-(4-(пиримидин-5-илокси)фенил)этанамин



Стадия 1: Получение 4-(пиримидин-5-илокси)бензальдегида

К раствору пиримидин-5-ола (500 мг, 5,20 ммоль) в DMF (5,20 мл) в атмосфере аргона добавляли 4-фторбензальдегид (0,558 мл, 5,20 ммоль), метансульфинат натрия (133 мг, 1,30 ммоль) и карбонат калия (1,079 г, 7,81 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в течение 3 ч. Смеси давали остыть до

комнатной температуры и разбавляли водой (25 мл).

Смесь экстрагировали при помощи EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии [SiO<sub>2</sub>, 24 г, гептан/этилацетат], с получением 4-(пиримидин-5-илокси) бензальдегида (666 мг) в виде желтого твердого вещества. ЖХМС m/z 201,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,52 мин.

Стадия 2: Получение (R,E)-2-метил-N-(4-(пиримидин-5-илокси)бензилиден)пропан-2-сульфинамида

Смесь 4-(пиримидин-5-илокси)бензальдегида (666 мг, 3,33 ммоль), (R)-(+)-трет-бутансульфинамида (450 мг, 3,71 ммоль) и сульфата меди (796 мг, 4,99 ммоль) в безводном дихлорэтане (7,648 мл) и в атмосфере аргона нагревали при 55°C в течение ~21 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры. Суспензию фильтровали через слой целита, элюировали при помощи DCM (5×10 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении и полученное желтоватое масло очищали при помощи колоночной хроматографии [SiO<sub>2</sub>, 24 г, гептан/этилацетат] с получением (R,E)-2-метил-N-(4-(пиримидин-5-илокси)бензилиден)пропан-2-сульфинамида (836 мг) в виде мутного вязкого масла. ЖХМС m/z 304,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,79 мин.

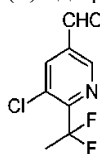
Стадия 3: Получение 2-метил-N-((S)-1-(4-(пиримидин-5-илокси)фенил)этил)пропан-2-сульфинамида

Раствор (R,E)-2-метил-N-(4-(пиримидин-5-илокси)бензилиден)пропан-2-сульфинамида (830 мг, 2,74 ммоль) в DCM (6,72 мл) охлаждали до -40°C. К раствору по каплям в течение 10 мин добавляли метилмагнийбромид (3M раствор в диэтиловом эфире; 1,81 мл). Дополнительное количество DCM (5 мл) добавляли, сохраняя перемешивание. Желтую суспензию перемешивали при -40°C в течение ~30 мин при нагревании до -20°C. Смесь охлаждали до -40°C и добавляли дополнительное количество метилмагнийбромида (3M раствор в диэтиловом эфире; 1,8 мл). Суспензию перемешивали в течение ~3 ч при медленном нагревании до -20°C. Смесь охлаждали до ~-40°C и добавляли дополнительное количество метилмагнийбромида (3M раствор в диэтиловом эфире; 0,4 мл). Суспензию перемешивали в течение 30 мин и оставляли нагреваться до -10°C. Смесь медленно гасили в течение 10 мин насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл). Смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (30 мл) и водой (15 мл). Отделенную водную фазу экстрагировали при помощи DCM (2×75 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором (50 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии [SiO<sub>2</sub>, 40 г, гептан/этилацетат, далее 5% MeOH в EtOAc] с получением 2-метил-N-((S)-1-(4-(пиримидин-5-илокси)фенил)этил)пропан-2-сульфинамида (55 мг; чистота ~87%) в виде не совсем белого твердого вещества. ЖХМС m/z 320,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,69 мин.

Стадия 4: Получение (S)-1-(4-(пиримидин-5-илокси)фенил)этанамин

К 2-метил-N-((S)-1-(4-(пиримидин-5-илокси)фенил)этил)пропан-2-сульфинамиду (55 мг, 0,172 ммоль) добавляли 4 M раствор HCl в диоксане (800 мкл, 3,20 ммоль) с получением белой суспензии. Эту полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ~35 мин и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (S)-1-(4-(пиримидин-5-илокси)фенил)этанамин (44 мг) в виде его соли HCl, которую использовали без дальнейшей очистки. ЖХМС m/z 217,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,37 мин.

Промежуточное соединение 209: 5-хлор-6-(1,1-дифторэтил)никотинальдегид



Стадия 1: Получение этил 5,6-дихлорникотината

К раствору 5,6-дихлорникотиновой кислоты (20,01 г, 104 ммоль) в EtOH (500 мл) при 20°C добавляли хлортриметилсилан (132 мл, 1042 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 72 ч. Реакционную смесь затем концентрировали и разбавляли при помощи EtOAc (500 мл) и промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2×100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл). Органическое вещество затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением конечного неочищенного продукта (21,25 г). ЖХМС m/z 220,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,94 мин.

Стадия 2: Получение этил 6-ацетил-5-хлорникотината

К суспензии этил 5,6-дихлорникотината (5,26 г, 23,90 ммоль) и тетраэтиламмонийхлорида (11,88 г, 71,7 ммоль) в MeCN (50 мл) добавляли трибутил(1-этоксивинил)станнан (9,50 г, 26,3 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (0,671 г, 0,956 ммоль). Реакционную смесь закрывали, нагревали при 80°C в течение 5 ч. Получали прозрачный темный раствор. Реакционную смесь затем охлаждали до 20°C, концентрировали и разбавляли при помощи EtOAc (200 мл) и промывали водой (50 мл) и насыщенным соевым раствором (50 мл). Органическое вещество затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением неочищенного этил 5-хлор-6-(1-этоксивинил)никотината. Остаток затем растворяли в THF (100 мл) и добавля-

ли HCl (20 мл, 3M раствор в H<sub>2</sub>O). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 5 ч и добавляли насыщенный раствор NaHCO<sub>3</sub> до уровня pH=8. Смесь затем разбавляли при помощи EtOAc (200 мл) и водой (50 мл). Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали при помощи EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические вещества промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали с получением желаемого продукта (3,56 г). ЖХМС m/z 228,5 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,83 мин.

Стадия 3: Получение этил 5-хлор-6-(1,1-дифторэтил)никотината

К раствору этил 6-ацетил-5-хлорникотината (3,01 г, 13,22 ммоль) в CHCl<sub>3</sub> (7 мл) добавляли DAST (5,20 мл, 39,7 ммоль) и этанол (0,061 г, 1,32 ммоль). Реакционную смесь закрывали, нагревали при 60°C в течение 24 ч. Получали прозрачный темный раствор. Реакционную смесь затем охлаждали до 20°C и добавляли осторожно к холодному концентрированному водному раствору NaHCO<sub>3</sub> (50 мл). Водный слой экстрагировали при помощи DCM (2×100 мл). Объединенные органические вещества затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. Остаток очищали при помощи флэш-хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc-гексан) с получением желаемого продукта в виде желтого масла (2,88 г). ЖХМС m/z 250,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,99 мин.

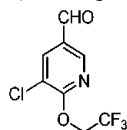
Стадия 4: Получение (5-хлор-6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)метанола

К раствору этил 5-хлор-6-(1,1-дифторэтил)никотината (2,68 г, 10,74 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (40 мл) добавляли LiBH<sub>4</sub> (0,351 г, 16,10 ммоль), с последующим добавлением по каплям метанола (0,653 мл, 16,10 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 40°C в течение одного часа. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и гасили при помощи HCl (1 M раствор) до уровня pH=2 для водного слоя. Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали при помощи DCM (3×50 мл). Органическое вещество затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением конечного неочищенного продукта (2,12 г). ЖХМС m/z 208,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,63 мин.

Стадия 5: Получение 5-хлор-6-(1,1-дифторэтил)никотинальдегида

К раствору (5-хлор-6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)метанола (2,12 г, 10,21 ммоль) в DCM (100 мл) добавляли PCC (3,30 г, 15,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 3 ч. Получали суспензию темного цвета. ЖХМС показывает чистое преобразование в продукт. Реакционную смесь затем фильтровали через слой целита и промывали при помощи DCM (200 мл). Фильтрат затем концентрировали с получением неочищенного продукта (1,78 г). ЖХМС m/z 224,0 (M+H<sub>2</sub>O+H)<sup>+</sup>, Rt 0,72 мин.

Промежуточное соединение 210: 5-хлор-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинальдегид



Стадия 1: Получение этил 5-хлор-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотината

К раствору этил 5,6-дихлорникотината (6,28 г, 28,5 ммоль) и 2,2,2-трифторэтанола (2,71 мл, 37,1 ммоль) в THF (90 мл) при -73°C добавляли NaHMDS (37,1 мл, 37,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -73°C в течение 30 мин, затем при 0°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили 30 мл насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl. Реакционную смесь затем выливали в 50 мл насыщенного солевого раствора и фазы разделяли. Водный слой экстрагировали при помощи DCM (2×100 мл). Объединенные органические вещества сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали. После хроматографии на силикагеле с 100% гептан-30% EtOAc в гептане получали конечный продукт (7,51 г). ЖХМС m/z 284,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,07 мин.

Стадия 2: Получение (5-хлор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)метанола

К раствору этил 5-хлор-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотината (7,51 г, 26,5 ммоль) в Et<sub>2</sub>O (200 мл) добавляли LiBH<sub>4</sub> (0,865 г, 39,7 ммоль), с последующим добавлением по каплям метанола (1,611 мл, 39,7 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 40°C в течение одного часа. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и гасили при помощи HCl (1 M раствор) до уровня pH=2 для водного слоя. Фазы разделяли, и водный слой экстрагировали при помощи DCM (3×200 мл). Органическое вещество затем сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением конечного неочищенного продукта (6,31 г). ЖХМС m/z 242,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,77 мин.

Стадия 3: Получение 5-хлор-6-(2,2,2-трифторэтокси)никотинальдегида

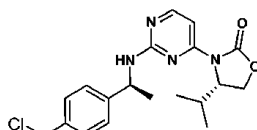
К раствору (5-хлор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил) метанола (4,00 г, 16,56 ммоль) в EtOAc (15 мл) добавляли оксид марганца (IV) (16,93 г, 166 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновой печи при 120°C в течение 30 мин. Смесь затем фильтровали через слой целита и промывали при помощи EtOAc. Отфильтрованное вещество концентрировали с получением неочищенного продукта (3,38 г).

Промежуточные соединения в табл. 4w получали при помощи процедур, аналогичных тем, которые использовали для получения промежуточных соединений 210 и 192.

Таблица 4w

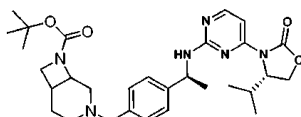
Промежуточное соединение: название	Структура	ЖХМС
211: (R)-N-((S)-1-(5-хлор-6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид		MS m/z 325,2 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,85 мин.
212: (R)-N-((S)-1-(5-хлор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид		MS m/z 359,1 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,95 мин.

Промежуточное соединение 213: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(хлорметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-он



К раствору (S)-3-(2-((S)-1-(4-(гидроксиметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-он (71 мг, 0,2 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли метансульфонилхлорид (27 мг, 0,24 ммоль) и DIPEA (0,070 мл, 0,4 ммоль). Раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре, затем промывали водой и насыщенным соевым раствором. После разделения органическую фазу сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. MS m/z 373,4 (M-H).

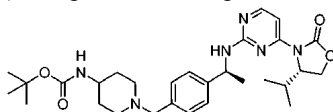
Промежуточное соединение 214: трет-бутил 3-(4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензил)-3,8-диазабицикло[4,2,0]октане-8-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (64 мг, 58,1% выход), при помощи процедур, аналогичных тем, которые использовали для получения промежуточного соединения 128, но с использованием 4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензальдегида и трет-бутил 3,8-диазабицикло[4,2,0]октане-8-карбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (д, J=5,9, 0,9 Гц, 1H), 7,42 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 4H), 5,39 (шир.с, 1H), 5,02 (шир.с, 1H), 4,62-4,59 (м, 1H), 4,28 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,21 (д, J=9,0, 3,2 Гц, 2H), 3,89 (т, J=7,7, 1,9 Гц, 1H), 3,54-3,50 (м, 2H), 3,03 (д, J=12,2 Гц, 1H), 2,65-2,60 (м, 1H), 2,54-2,40 (м, 2H), 2,10 (шир.с, 1H), 1,99-1,88 (м, 1H), 1,79-1,72 (м, 1H), 1,65 (шир.с, 1H), 1,52 (д, J=6,8, 1,9 Гц, 3H), 1,38 (т, J=7,7 Гц, 9H), 0,71 (шир.с, 3H), 0,66 (шир.с, 3H). MS m/z 569,1 (M+H).

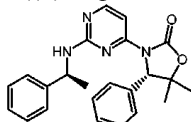
Промежуточное соединение 215: трет-бутил 1-(4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензил)пиперидин-4-илкарбамат



Указанное в заголовке соединение получали в виде белого твердого вещества (32 мг, 59% выход), при помощи процедур, аналогичных тем, которые использовали для получения промежуточного соединения 128, но с использованием 4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензальдегида и трет-бутил пиперидин-4-илкарбамата. MS m/z 539,4 (M+H).

#### Примеры

Пример 1: (S)-5,5-диметил-4-фенил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он



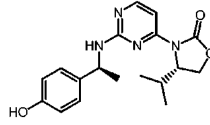
Раствор (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-5,5-диметил-4-фенилоксазолидин-2-он (33,9 мг, 0,112 ммоль) и (S)-(-)-1-фенилэтанамин (0,15 мл, 1,2 ммоль, 10 эквивалентов) в DMSO (1 мл) нагревали при 110°C в течение 140 мин. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (8 мл) и промывали водой (30 мл). После разделения, водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колонная хроматография на силикагеле (EtOAc/гептан, от 10 до 50%) давала (S)-5,5-диметил-4-фенил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (37,0 мг, белое твердое вещество) с 85% выходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,06 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 3H), 7,19-

7,11 (м, 5H), 7,01 (шир.с, 2H), 5,48 (с, 1H), 4,86-4,80 (м, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,43 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 (с, 3H); HRMS (B) m/z 389,1987 (M+H)<sup>+</sup>.

Альтернативная процедура.

Пример 113: (S)-3-(2-((S)-1-(4-гидроксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он

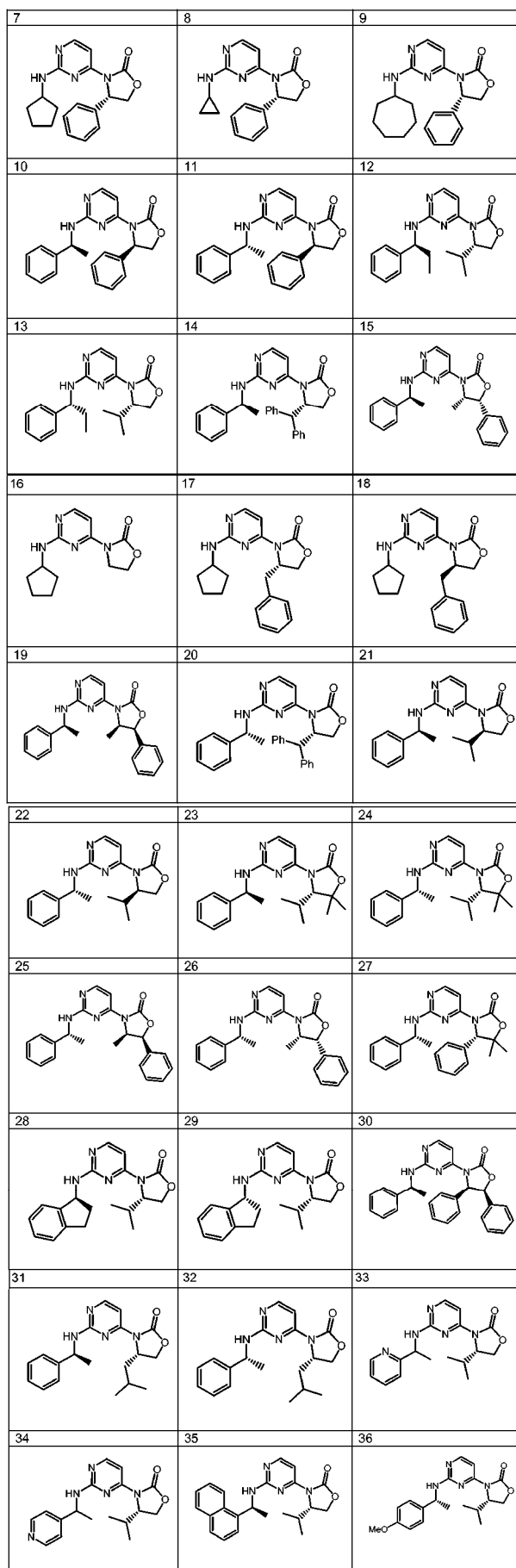


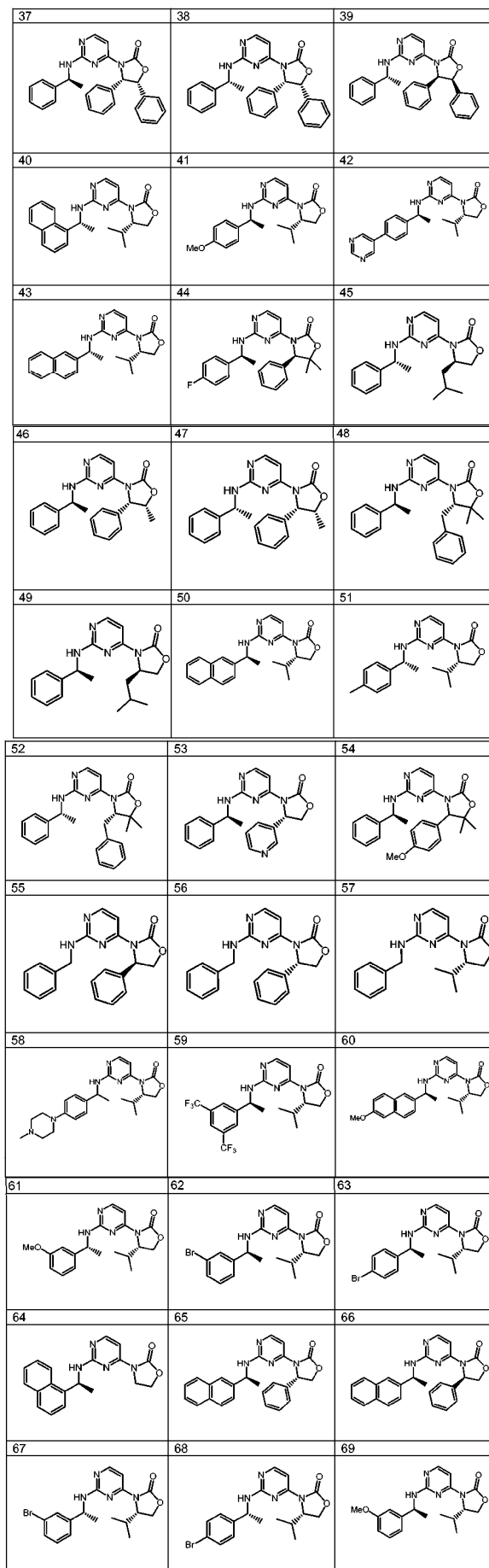
Раствор (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (42 мг, 0,17 ммоль), (S)-4-(1-аминоэтил)фенолгидрохлорида (107 мг, 0,616 ммоль, 3,5 эквивалентов) и iPr<sub>2</sub>Net (0,121 мл, 0,695 ммоль, 4,0 эквивалентов) в DMSO (1 мл) нагревали при 110°C в течение 3 ч и при 130°C в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (8 мл) и промывали водой (30 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/Гептан, от 10 до 80%) давала (S)-3-(2-((S)-1-(4-гидроксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (3 мг) с 5% выходом. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,1 Гц, 2H), 6,72-6,68 (м, 2H), 4,95 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,69-4,65 (м, 1H), 4,35-4,28 (м, 2H), 1,47 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,75 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H); HRMS (B) m/z 343,1776 (M+H)<sup>+</sup>.

Соединения в табл. 5 получали с использованием способов, аналогичных тем, что описаны для получения соединений примеров 1 и 113.

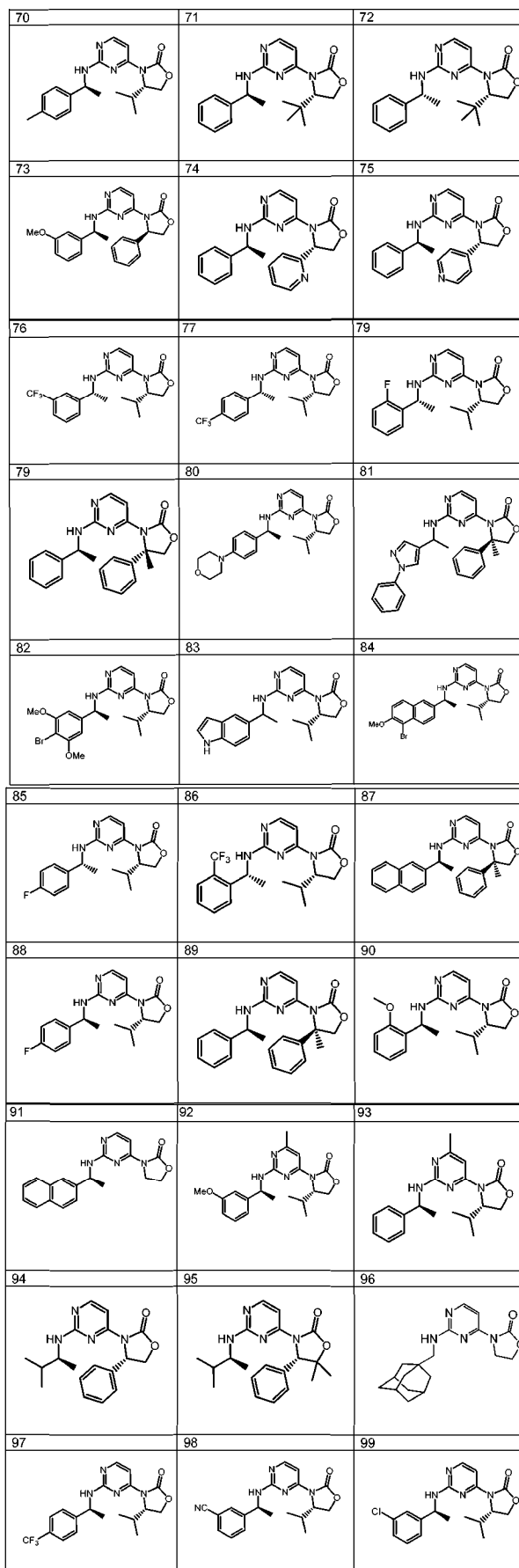
Таблица 5

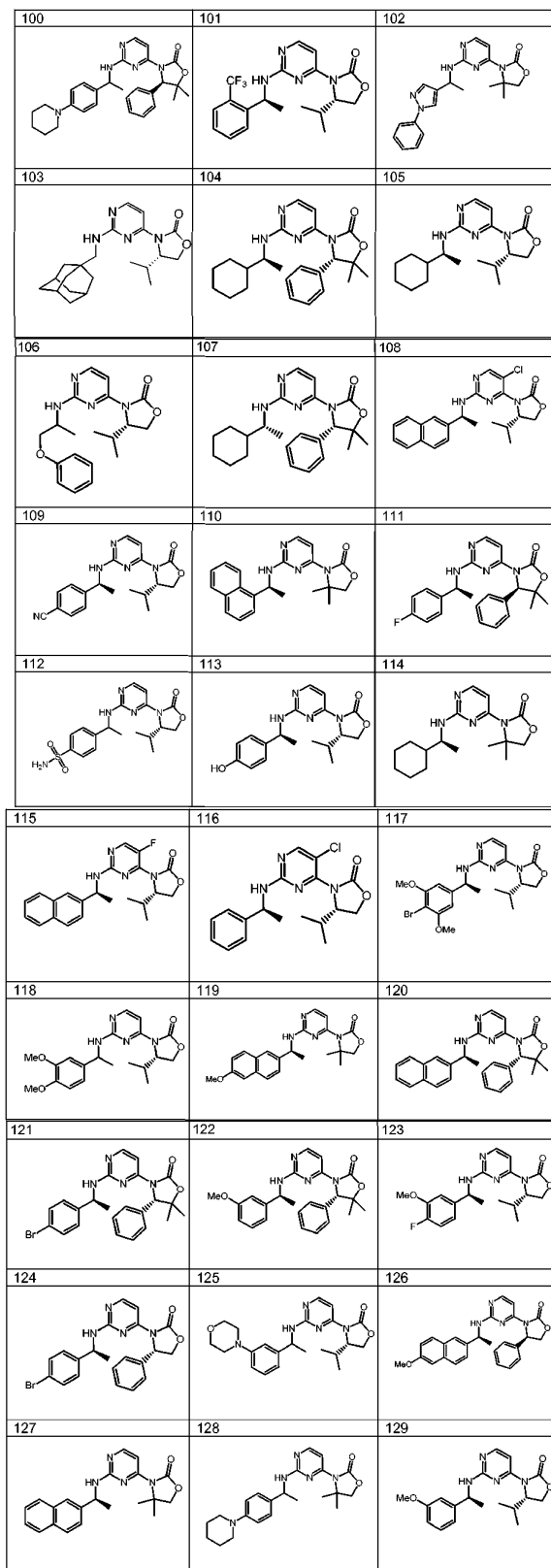
1	2	3
4	5	6

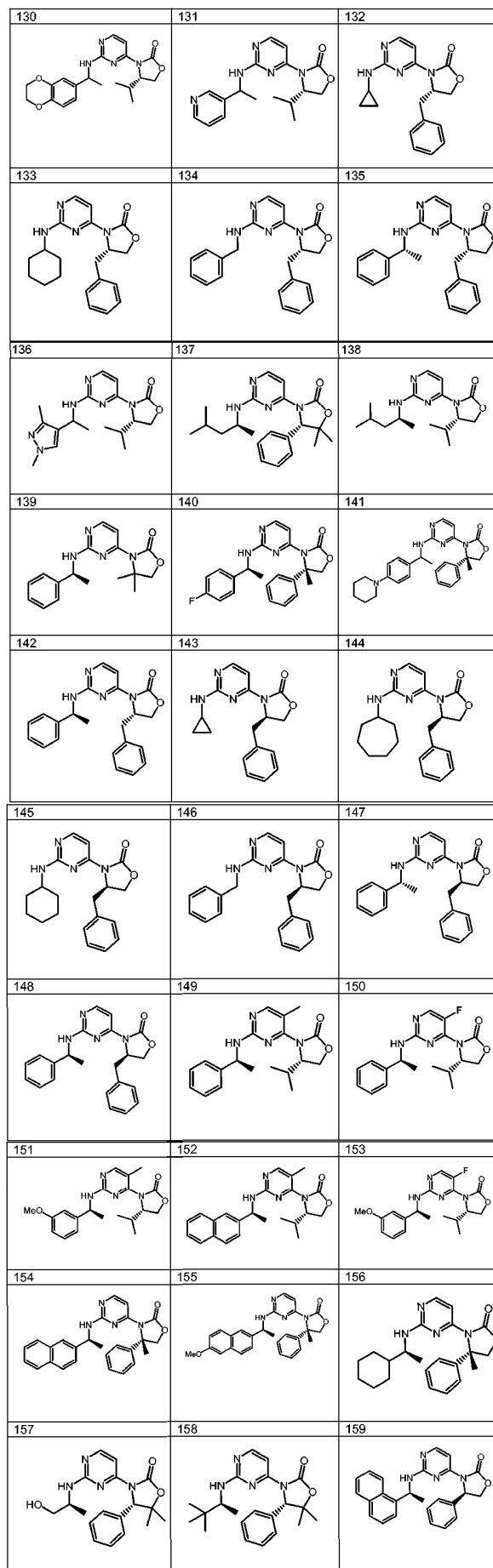












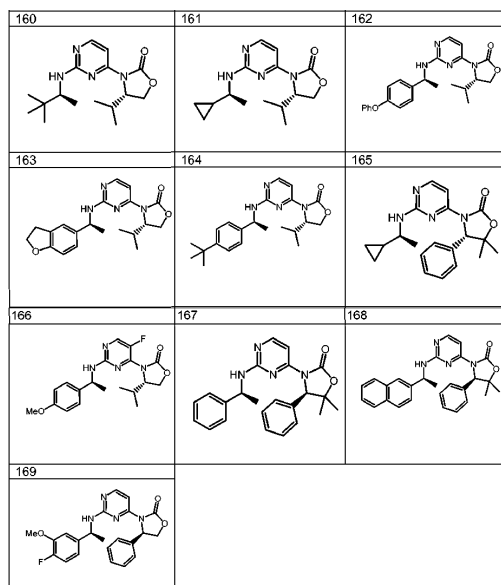


Таблица 6. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и ЖХМС сигнал для каждого соединения, перечисленного в табл. 5

Пример: название	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ м.д. (другие растворители описаны)	ЖХМС
1: (S)-5,5-диметил-4-фенил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиридин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,06 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 3H), 7,19-7,11 (м, 5H), 7,01 (шир.с 2H), 5,48 (с, 1H), 4,86-4,80 (м, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,43 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 (с, 3H)	HRMS (B) m/z 389,1987 (M+H) <sup>+</sup>
2: 3-(2-(1-фенилэтиламино)пиридин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,06 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,37-7,26 (м, 5H), 7,22-7,15 (м, 1H), 5,04 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,43 (схт, J=8,2 Гц, 2H), 4,17 (тд, J=9,8, 7,1 Гц, 1H), 3,92 (шир.с, 1H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 284,1275 M <sup>+</sup>
3: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиридин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,12 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,34-7,26 (м, 5H), 7,22-7,13 (м, 1H), 5,04 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,64 (шир.с, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 1,85 (шир.с, 1H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,70 (шир.с, 3H), 0,57 (шир.с, 3H)	HRMS (B) m/z 326,1745 M <sup>+</sup>
4: (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-фенилэтиламино)пиридин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,35-7,27 (м, 5H), 7,23-7,15 (м, 1H), 4,96 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,44 (шир.с, 1H), 4,34-4,23 (м, 2H), 2,72-2,58 (м, 1H), 1,51 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,85 (д, J=7,1 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 326,1746 M <sup>+</sup>
5: (S)-4-фенил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиридин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,07 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,38 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,28-7,05 (м, 10H), 5,84 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 2H), 4,88 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,83-4,79 (м, 1H), 4,24 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 1,44 (д, J=6,8 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 361,1666 (M+H) <sup>+</sup>
6: (S)-4-фенил-3-(2-((R)-1-фенилэтиламино)пиридин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43-7,18 (м, 11H), 5,55 (шир.с, 1H), 4,74 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,18 (дд, J=8,3, 3,8 Гц, 1H), 1,19 (д, J=6,7 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 360,1591 M <sup>+</sup>
7: (S)-3-(2-(циклопентиламино)пиридин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	8,06 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,39-7,28 (м, 6H), 5,80 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 4,83-4,80 (м, 1H), 4,20 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 3,79 (шир.м, 1H), 1,90-1,99 (м, 1H), 1,72-1,53 (м, 4H), 1,49-1,35 (м, 3H)	HRMS (B) m/z 325,1671 (M+H) <sup>+</sup>

8: (S)-3-(2-(циклопропиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	8,10 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 5H), 5,86 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 4,83-4,80 (м, 1H), 4,26 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 2,40 (шир.с, 1H), 0,64- 0,71 (м, 1H), 0,54 (шир.с, 1H), 0,44-0,37 (м, 1H), 0,25 (шир.с, 1H)	HRMS (B) m/z 297,1356 (M+H) <sup>+</sup>
9: (S)-3-(2-(циклогептиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	8,06 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,38-7,27 (м, 6H), 5,82 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 4,83-4,80 (м, 1H), 4,21 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 3,57 (шир.с, 1H), 1,90 (шир.с, 1H), 1,69-1,42 (м, 8H), 1,32-1,18 (м, 3H)	HRMS (B) m/z 353,1961 (M+H) <sup>+</sup>
10: (R)-4-фенил-3-(2-((R)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43-7,18 (м, 11H), 5,54 (шир.с, 1H), 4,74 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,62 (шир.с, 1H), 4,18 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 1,19 (д, J=6,6 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 361,1712 (M+H) <sup>+</sup>
11: (R)-4-фенил-3-(2-((R)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,07 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,28-7,05 (м, 10H), 5,84 (дд, J=8,3, 3,3 Гц, 1H), 4,88 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,82-4,78 (м, 1H), 4,24 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 1,44 (д, J=6,9 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 361,1661 (M+H) <sup>+</sup>
12: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-фенилпропиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,11 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,33-7,26 (м, 5H), 7,22- 7,15 (м, 1H), 4,83-4,79 (м, 1H), 4,68 (шир.с, 1H), 4,36-4,28 (м, 2H), 1,84 (квин, J=7,3 Гц, 2H), 0,99 (т, J=7,3 Гц, 3H), 0,76 (шир.с, 3H), 0,59 (шир.с, 3H)	HRMS (B) m/z 341,1974 (M+H) <sup>+</sup>
13: (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-фенилпропиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,34-7,27 (м, 5H), 7,24- 7,16 (м, 1H), 4,74 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,52 (шир.с, 1H), 4,36-4,26 (м, 2H), 2,66 (тд, J=6,9, 3,8 Гц, 1H), 1,95-1,75 (м, 2H), 1,02 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,96	HRMS (B) m/z 341,1976 (M+H) <sup>+</sup>

	(т, J=7,3 Гц, 3Н), 0,86 (д, J=7,1 Гц, 3Н)	
14: предоставлен (S)-4-бензгидрил-3-(2-(S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,32-7,23 (м, 3Н), 7,20-7,16 (шир.м, 6Н), 7,00 (шир.с, 5Н), 6,72 (шир.с, 2Н), 5,76-5,68 (м, 1Н), 5,04 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 4,59 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 4,50 (шир.с, 1Н), 4,47 (дд, J=9,1, 2,5 1Н), 1,44 (д, J=7,1 Гц, 3Н)	HRMS(B) m/z 451,2126 (M+H) <sup>+</sup>
15: (4S,5R)-4-метил-5-фенил-3-(2-(S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,45-7,30 (м, 6Н), 7,20 (т, J=7,6 Гц, 2Н), 7,10-7,07 (м, 1Н), 5,80 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 5,10-4,92 (м, 2Н), 1,49 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,37 (шир.с, 3Н)	HRMS(B) m/z 375,1823 (M+H) <sup>+</sup>
16: 3-(2-(циклопентиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,07 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 4,48 (т, J=8,1 Гц, 2Н), 4,22-4,16 (м, 3Н), 2,02 (дкв, J=12, 6,1 Гц, 2Н), 1,70-1,80 (м, 2Н), 1,67-1,47 (м, 4Н)	HRMS(B) m/z 248,1275 M <sup>+</sup>
17: (S)-4-бензил-3-(2-(циклопентиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,13 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,35-7,21 (м, 6Н), 5,14-5,04 (м, 1Н), 4,36 (т, J=8,4 Гц, 1Н), 4,33-4,24 (м, 2Н), 3,37-3,33 (м, 1Н), 3,06 (дд, J=13, 8,3 Гц, 1Н), 2,11-1,98 (м, 2Н), 1,86-1,71 (м, 2Н), 1,70-1,53 (м, 4Н)	HRMS(B) m/z 338,1749 M <sup>+</sup>
18: (R)-4-бензил-3-(2-(циклопентиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,13 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 7,35-7,21 (м, 6Н), 5,14-5,05 (м, 1Н), 4,36 (т, J=8,5 Гц, 1Н), 4,32-4,26 (м, 2Н), 3,37-3,33 (м, 1Н), 3,06 (дд, J=13, 8,3 Гц, 1Н), 2,13-1,99 (м, 2Н), 1,85-1,71 (м, 2Н), 1,70-1,51 (м, 4Н)	HRMS(B) m/z 338,1748 M <sup>+</sup>
19: (4R,5S)-4-метил-5-фенил-3-(2-(S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,48-7,28 (м, 10Н), 7,24-7,21 (м, 1Н), 5,70 (д, J=6,8 Гц, 1Н), 4,96-4,90 (м, 1Н), 4,65 (шир.с, 1Н), 1,49 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,97 (д,	HRMS(B) m/z 375,1824 (M+H) <sup>+</sup>

20: (S)-4-бензгидрил-3-(2-((R)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	J=6,6 Гц, 3Н) 8,13 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,47-7,40 (м, 2Н), 7,35-7,22 (м, 5Н), 7,19-7,10 (м, 5Н), 7,01-6,99 (м, 2Н), 6,89 (шир.с, 2Н), 5,26 (шир.с, 1Н), 5,09 (шир.с, 1Н), 4,76 (шир.с, 1Н), 4,54-4,44 (м, 2Н), 1,37 (д, J=7,1 Гц, 3Н)	HRMS (B) m/z 451,2134 (M+H) <sup>+</sup>
21: (R)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,35-7,27 (м, 5Н), 7,20-7,17 (м, 1Н), 4,96 (кв, J=6,7 Гц, 1Н), 4,44 (шир.с, 1Н), 4,32 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1Н), 4,25 (т, J=8,6 Гц, 1Н), 2,65 (дтд, J=14, 7,0, 3,5 Гц, 1Н), 1,51 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,85 (д, J=7,1 Гц, 3Н)	HRMS (B) m/z 327,1824 (M+H) <sup>+</sup>
22: (R)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,37-7,25 (м, 5Н), 7,19-7,16 (м, 1Н), 5,04 (кв, J=6,9 Гц, 1Н), 4,64 (шир.с, 1Н), 4,35-4,26 (м, 2Н), 1,88 (шир.с, 1Н), 1,50 (д, J=6,6 Гц, 3Н), 0,70 (шир.с, 3Н), 0,57 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 327,1821 (M+H) <sup>+</sup>
23: (S)-4-изопропил-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,13 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,35-7,26 (м, 5Н), 7,19-7,16 (м, 1Н), 5,08-5,03 (м, 1Н), 4,45 (шир.с, 1Н), 1,99 (шир.с, 1Н), 1,52 (с, 3Н), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 1,41 (с, 3Н), 0,73 (шир.с, 3Н), 0,58 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 355,2132 (M+H) <sup>+</sup>
24: (S)-4-изопропил-5,5-диметил-3-(2-((R)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,34-7,25 (м, 5Н), 7,18-7,15 (м, 1Н), 4,93 (шир.с, 1Н), 4,32 (шир.с, 1Н), 2,25 (тд, J=6,8, 3,5 Гц, 1Н), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 1,49 (с, 3Н), 1,09 (шир.с, 3Н), 1,03 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,95 (д, J=7,1 Гц, 3Н)	HRMS (B) m/z 355,2128 (M+H) <sup>+</sup>
25: (4R,5S)-4-метил-5-	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1Н),	HRMS (B) m/z

фенил-3-(2-((R)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	7,45-7,30 (м, 8H), 7,20 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,10-7,06 (м, 1H), 5,80 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,01-4,94 (м, 2H), 1,49 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,30 (шир.с, 3H)	375,1823 (M+H) <sup>+</sup>
26: (4S,5R)-4-метил-5-фенил-3-(2-((R)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,48-7,28 (м, 10H), 7,24-7,20 (м, 1H), 5,69 (шир.с, 1H), 5,01-4,93 (м, 1H), 4,59 (шир.с, 1H), 1,49 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,96 (д, J=6,5 Гц, 3H)	HRMS(B) m/z 375,1819 (M+H) <sup>+</sup>
27: (S)-5,5-диметил-4-фенил-3-(2-((R)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,08 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,44-7,39 (м, 3H), 7,36-7,29 (м, 5H), 7,22-7,17 (м, 3H), 5,16 (шир.с, 1H), 4,55 (шир.с, 1H), 1,49 (с, 3H), 1,18 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,96 (с, 3H)	HRMS(B) m/z 389,1974 (M+H) <sup>+</sup>
28: (S)-3-(2-((S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-иламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-он	8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,25-7,13 (м, 4H), 5,48 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,79-4,68 (м, 1H), 4,36 (д, J=6,1 Гц, 2H), 3,01 (ддд, J=16, 8,6, 3,0 Гц, 1H), 2,94-2,81 (м, 1H), 2,66-2,54 (м, 2H), 2,01-1,92 (м, 1H), 0,86 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,85 (д, J=6,9 Гц, 3H)	HRMS(B) m/z 339,1825 (M+H) <sup>+</sup>
29: (S)-3-(2-((R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-иламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-он	8,15 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,29-7,15 (м, 4H), 5,48 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,83-4,79 (м, 1H), 4,41-4,36 (м, 2H), 3,03 (ддд, J=16, 8,8, 3,3 Гц, 1H), 2,86 (дт, J=16, 8,0 Гц, 1H), 2,64-2,50 (м, 2H), 2,00-1,91 (м, 1H), 0,93 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,87 (д, J=7,1 Гц, 3H)	HRMS(B) m/z 339,1830 (M+H) <sup>+</sup>
30: (4R,5S)-4,5-дифенил-3-(2-((S)-1-пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,48 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,33-7,20 (м, 5H), 7,13-7,08 (м, 6H), 7,03-7,00 (м, 2H), 6,88-6,86 (м, 2H), 5,99 (д, J=8,0 Гц,	HRMS(B) m/z 437,1982 (M+H) <sup>+</sup>



	1Н), 5,76 (шир.с, 1Н), 4,53 (шир.с, 1Н), 1,11 (шир.с, 3Н)	
31: (S)-4-изобутил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,36-7,28 (м, 5Н), 7,21- 7,18 (м, 1Н), 5,18 (кв, J=6,9 Гц, 1Н), 4,83-4,79 (м, 1Н), 4,46 (т, J=8,5 Гц, 1Н), 4,23 (дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1Н), 1,57 (шир.с, 2Н), 1,53 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,33 (шир.с, 1Н), 0,82 (шир.с, 3Н), 0,73 (шир.с, 3Н)	HRMS(B) m/z 341,1974 (M+H) <sup>+</sup>
32: (S)-4-изобутил-3-(2-((R)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,36-7,27 (м, 5Н), 7,21- 7,18 (м, 1Н), 5,16 (кв, J=7,0 Гц, 1Н), 4,69 (шир.с, 1Н), 4,42 (т, J=8,3 Гц, 1Н), 4,24 (дд, J=8,8, 2,8 Гц, 1Н), 1,92-1,86 (м, 1Н), 1,80- 1,70 (м, 1Н), 1,58 (ддд, J=13, 10, 4,8 Гц, 1Н), 1,52 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,07 (д, J=6,5 Гц, 3Н), 0,98 (д, J=6,5 Гц, 3Н)	HRMS(B) m/z 341,1972 (M+H) <sup>+</sup>
33: (4S)-4-изопропил-3-(2-(1-(пиридин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,49-8,48 (м, 1Н), 8,13 (дд, J=10, 5,8 Гц, 1Н), 7,75 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1Н), 7,43-7,36 (м, 2Н), 7,29-7,23 (м, 1Н), 5,08- 4,99 (м, 1Н), 4,60 (шир.с, 0,5Н), 4,34-4,22 (м, 2,5Н), 2,63-2,56 (м, 0,5Н), 1,55 (д, J=7,0 Гц, 1,5Н), 1,54 (д, J=7,0 Гц, 1,5Н), 1,53 (шир.с, 0,5Н), 0,97 (д, J=7,1 Гц, 1,5Н), 0,83 (д, J=7,1 Гц, 1,5Н), 0,65 (шир.с, 1,5Н), 0,55 (шир.с, 1,5Н)	HRMS(B) m/z 328,1762 (M+H) <sup>+</sup>
34: (4S)-4-изопропил-3-(2-(1-(пиридин-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,45-8,43 (м, 2Н), 8,14 (дд, J=12, 5,6 Гц, 1Н), 7,43-7,37 (м, 2Н), 5,05 (кв, J=7,1 Гц, 0,5Н), 4,99-4,95 (шир.м, 0,5Н), 4,59 (шир.с, 0,5Н), 4,33-4,26 (м, 2,5Н), 2,64-2,59 (м, 0,5Н), 1,53 (д, J=7,1 Гц,	HRMS(B) m/z 328,1772 (M+H) <sup>+</sup>

	3,5H), 0,97 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,84 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,62 (шир.с, 1,5H), 0,57 (шир.с, 1,5H)	
35: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(нафталин-1-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,19-8,16 (м, 2H), 7,88 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,56-7,45 (м, 3H), 7,40-7,32 (м, 2H), 5,80 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,32 (шир.с, 1H), 4,17-4,13 (м, 1H), 4,05 (шир.с, 1H), 1,64 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,15 (шир.с, 1H), 0,23 (шир.с, 3H), -0,31 (шир.с, 3H)	HRMS (B) m/z 377,1969 (M+H) <sup>+</sup>
36: (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(4-метоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,09 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,33 (д, J=6,1 Гц, 1H), 7,28-7,24 (м, 2H), 6,87-6,83 (м, 2H), 4,93 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,52 (шир.с, 1H), 4,35-4,26 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 2,65 (дтт, J=10, 6,9, 3,5, 1H), 1,48 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,83 (д, J=6,8 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 357,1928 (M+H) <sup>+</sup>
37: (4S,5R)-4,5-дифенил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,12-7,09 (м, 6H), 7,06-7,03 (м, 2H), 7,01-6,97 (м, 5H), 6,83-6,81 (м, 2H), 6,10 (с, 2H), 4,86-4,81 (шир.м, 1H), 1,42 (д, J=6,5 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 437,1984 (M+H) <sup>+</sup>
38: (4S,5R)-4,5-дифенил-3-(2-((R)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,11-8,09 (м, 1H), 7,47 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,32-7,20 (м, 5H), 7,12-7,07 (м, 6H), 7,02-6,99 (м, 2H), 6,86 (д, J=6,5 Гц, 2H), 5,98-5,93 (шир.м, 1H), 5,75 (шир.с, 1H), 4,53 (шир.с, 1H), 1,11 (шир.с, 3H)	HRMS (B) m/z 437,1970 (M+H) <sup>+</sup>
39: (4R,5S)-4,5-дифенил-3-(2-((R)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,09 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,50 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,11-7,09 (м, 6H), 7,05-7,03 (м, 2H), 7,00-6,95 (м, 5H), 6,82-6,80 (м, 2H), 6,09 (с, 2H), 4,87-4,81 (шир.м, 1H), 1,41	HRMS (B) m/z 437,1975 (M+H) <sup>+</sup>

40: (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(нафталин-1-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(д, J=7,0 Гц, 3Н) 8,16 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,73 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,56-7,45 (м, 3Н), 7,42- 7,38 (м, 1Н), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 5,81 (кв, J=6,6 Гц, 1Н), 4,15 (шир.с, 1Н), 4,03 (шир.с, 1Н), 2,56 (тд, J=7,1, 3,5 Гц, 1Н), 1,65 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,78 (д, J=6,6 Гц, 3Н), 0,74 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 377,1981 (M+H) <sup>+</sup>
41: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-метоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,22 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 6,85-6,82 (м, 2Н), 4,98 (кв, J=6,9 Гц, 1Н), 4,67-4,63 (м, 1Н), 4,34- 4,27 (м, 2Н), 3,75 (с, 3Н), 1,94 (шир.с, 1Н), 1,48 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,73 (шир.с, 3Н), 0,61 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 357,1922 (M+H) <sup>+</sup>
42: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-(пиримидин-5-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	9,11 (с, 1Н), 9,03 (с, 2Н), 8,14 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,69-7,66 (м, 2Н), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,35 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 5,11 (кв, J=6,9 Гц, 1Н), 4,65 (шир.с, 1Н), 4,35- 4,26 (м, 2Н), 1,80 (шир.с, 1Н), 1,55 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,66 (шир.с, 3Н), 0,55 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 405,2035 (M+H) <sup>+</sup>
43: (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(нафталин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,10 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,80-7,75 (м, 4Н), 7,51- 7,48 (м, 1Н), 7,43-7,36 (м, 2Н), 7,32 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 5,15-5,07 (м, 1Н), 4,36 (шир.с, 1Н), 4,24 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1Н), 4,14-4,06 (шир.м, 1Н), 2,67 (дтд, J=14, 6,9, 3,5 Гц, 1Н), 1,60 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,83 (д, J=7,1 Гц, 3Н)	HRMS (B) m/z 377,1984 (M+H) <sup>+</sup>
44: (R)-3-(2-((S)-1-(4-фторфенил)этиламино)	8,09-8,07 (м, 1Н), 7,41- 7,18 (м, 8Н), 7,12-7,07 (м, 2Н), 5,21 (с, 1Н),	HRMS (B) m/z 407,188 (M+H) <sup>+</sup>

пиримидин-4-ил)-5,5-диметил-4-фенилоксазолидин-2-он	4,99-4,93 (м, 1Н), 1,50 (с, 3Н), 1,24 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,98 (с, 3Н)	
45: (R)-4-изобутил-3-(2-((R)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,36-7,27 (м, 5Н), 7,22-7,17 (м, 1Н), 5,18 (кв, J=6,9 Гц, 1Н), 4,82-4,78 (м, 1Н), 4,46 (т, J=8,6 Гц, 1Н), 4,22 (дд, J=8,6, 3,0 Гц, 1Н), 1,62-1,54 (м, 2Н), 1,53 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,36-1,30 (м, 1Н), 0,82 (шир.с, 3Н), 0,73 (шир.с, 3Н)	HRMS(B) m/z 341,1967 (M+H) <sup>+</sup>
46: (4S,5R)-5-метил-4-фенил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,05 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,42 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,31-7,26 (м, 3Н), 7,19-7,11 (м, 5Н), 7,02 (шир.с, 2Н), 5,80 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 5,11-5,04 (м, 1Н), 4,85 (кв, J=6,7 Гц, 1Н), 1,44 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,97 (д, J=6,5 Гц, 3Н)	HRMS(B) m/z 375,1828 (M+H) <sup>+</sup>
47: (4S,5R)-5-метил-4-фенил-3-(2-((R)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,06 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,43-7,40 (м, 3Н), 7,37-7,30 (м, 5Н), 7,23-7,17 (м, 3Н), 5,51 (шир.д, J=7,1 Гц, 1Н), 4,99 (квин, J=6,8 Гц, 1Н), 4,63 (шир.с, 1Н), 1,16 (шир.д, J=6,3 Гц, 3Н), 0,95 (д, J=6,5 Гц, 3Н)	HRMS(B) m/z 375,1819 (M+H) <sup>+</sup>
48: (S)-4-бензил-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,18 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,31-7,17 (м, 10Н), 5,34 (шир.с, 1Н), 5,14 (квин, J=7,0 Гц, 1Н), 4,85 (дд, J=10, 3,5 Гц, 1Н), 3,22 (шир.д, J=14 Гц, 1Н), 2,72 (шир.с, 1Н), 1,57 (д, J=6,5 Гц, 3Н), 1,42 (с, 3Н), 1,33 (с, 3Н)	HRMS(B) m/z 403,2133 (M+H) <sup>+</sup>
49: (R)-4-изобутил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,09 (д, J=6,1 Гц, 1Н), 7,36-7,27 (м, 5Н), 7,21-7,17 (м, 1Н), 5,16 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 4,69 (т, J=8,6 Гц, 1Н), 4,41 (т, J=8,3 Гц, 1Н), 4,23 (дд, J=8,6, 3,0 Гц, 1Н), 1,92-1,86 (м, 1Н), 1,79-	HRMS(B) m/z 341,1973 (M+H) <sup>+</sup>

	1,69 (м, 1Н), 1,57 (ддд, J=13, 10, 4,8 Гц, 1Н), 1,52 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 1,07 (д, J=6,6 Гц, 3Н), 0,98 (д, J=6,6 Гц, 3Н)	
50: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(нафталин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,15 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,81-7,73 (м, 4Н), 7,49-7,38 (м, 3Н), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 5,18 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 4,57 (шир.с, 1Н), 4,30-4,25 (м, 1Н), 4,20 (шир.с, 1Н), 1,60 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 1,59 (шир.с, 1Н), 0,34 (шир.с, 6Н)	HRMS (B) m/z 377,1979 (M+H) <sup>+</sup>
51: (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-пара-толилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,08 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=5,6 Гц, 1Н), 7,22 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,10 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 4,95-4,90 (м, 1Н), 4,48 (шир.с, 1Н), 4,32 (дд, J=9,1, 3,0 Гц, 1Н), 4,25 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 2,65 (дтд, J=14, 7,1, 3,5 Гц, 1Н), 2,28 (с, 3Н), 1,48 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,84 (д, J=7,1 Гц, 3Н)	HRMS (B) m/z 341,1972 (M+H) <sup>+</sup>
52: (S)-4-бензил-5,5-диметил-3-(2-((R)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,17 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,44 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,38-7,21 (м, 10Н), 5,32 (шир.с, 1Н), 5,02 (шир.с, 1Н), 4,69-4,68 (шир.м, 1Н), 3,34 (дд, J=15, 4,0 Гц, 1Н), 2,93 (дд, J=15, 9,5 Гц, 1Н), 1,51 (д, J=6,9 Гц, 3Н), 1,35 (с, 3Н), 1,29 (с, 3Н)	HRMS (B) m/z 403,2133 (M+H) <sup>+</sup>
53: (S)-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-4-(пиримидин-3-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,56-8,53 (шир.м, 2Н), 8,18 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,48 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,45-7,34 (м, 1Н), 7,30-7,16 (м, 6Н), 5,77 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1Н), 5,26 (шир.с, 1Н), 4,83 (шир.с, 1Н), 4,81 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 4,31 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1Н), 1,51 (д, J=6,8 Гц, 3Н)	HRMS (B) m/z 362,1620 (M+H) <sup>+</sup>
54: 4-(4-метоксифенил)-5,5-	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,06 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,55-7,52 (м,	HRMS (B) m/z 419,2093

диметил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	1H), 7,37-7,20 (м, 4H), 7,13-6,99 (м, 3H), 6,91 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,87 (шир.с, 0,5H), 5,67 (шир.с, 0,5H), 5,01 (шир.с, 0,5H), 4,82 (шир.с, 0,5H), 4,64 (шир.с, 0,5H), 3,83 (с, 1,5H), 3,78 (с, 1,5H), 3,36 (шир.с, 0,5H), 1,66 (с, 1,5H), 1,51 (д, J=6,9 Гц, 1,5H), 1,49 (с, 1,5H), 1,29-1,27 (м, 1,5H), 1,04 (с, 1,5H), 1,00 (с, 1,5H)	(M+H) <sup>+</sup>
55: (R)-3-(2-(бензиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,30-7,17 (м, 8H), 7,09 (шир.д, J=7,1 Гц, 2H), 5,69 (шир.дд, J=8,1, 3,0 Гц, 1H), 4,76 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,28 (дд, J=44,15 Гц, 2H), 4,19 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H)	HRMS(B) m/z 347,1512 (M+H) <sup>+</sup>
56: (S)-3-(2-(бензиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	8,10 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,31-7,16 (м, 8H), 7,09 (шир.д, J=7,1 Гц, 2H), 5,71 (шир.м, 1H), 4,78 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,28 (дд, J=45,15 Гц, 2H), 4,21 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H)	HRMS(B) m/z 347,1499 (M+H) <sup>+</sup>
57: (S)-3-(2-(бензиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	8,13 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=4,6 Гц, 4H), 7,20 (дкв, J=8,5, 4,2 Гц, 1H), 4,64 (шир.с, 1H), 4,56 (дд, J=51,16 Гц, 2H), 4,35-4,29 (м, 2H), 2,31 (шир.с, 1H), 0,77 (шир.с, 3H), 0,72 (шир.д, J=6,6 Гц, 3H)	HRMS(B) m/z 312,1584 M <sup>+</sup>
58: (4S)-4-изопропил-3-(2-(1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,23 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,28-7,24 (м, 2H), 7,01-6,98 (м, 2H), 4,85-4,82 (м, 1H), 4,44-4,39 (м, 2H), 4,03-3,98 (м, 1H), 3,93-3,90 (м, 4H), 3,30 (с, 3H), 3,21-3,18 (м, 4H), 2,60 (дтт, J=10,	HRMS(B) m/z 425,2651 (M+H) <sup>+</sup>

	6,9 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 1,37 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,87 (д, J=6,9 Гц, 3Н)	
59: (S)-3-(2-((S)-1-(3,5-бис(трифторметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилноксазолидин-2-он	8,17 (шир.д, J=5,0 Гц, 1Н), 7,93 (с, 2Н), 7,82 (с, 1Н), 7,40 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 5,21 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 4,59 (шир.с, 1Н), 4,33-4,25 (м, 2Н), 1,69 (шир.с, 1Н), 1,57 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,57 (шир.с, 6Н)	HRMS(B) m/z 463,1564 (M+H) <sup>+</sup>
60: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(6-метоксифталин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)ноксазолидин-2-он	8,14 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,71 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 7,67-7,64 (м, 2Н), 7,42 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,19 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 7,08 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1Н), 5,15 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 4,59 (шир.с, 1Н), 4,29 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 4,24-4,19 (шир.м, 1Н), 3,88 (с, 3Н), 1,74 (шир.с, 1Н), 1,58 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,39 (шир.с, 6Н)	HRMS(B) m/z 407,2084 (M+H) <sup>+</sup>
61: (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(3-метоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)ноксазолидин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,20 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 6,92-6,90 (м, 2Н), 6,75 (ддд, J=8,1, 2,5, 1,0 Гц, 1Н), 4,94-4,89 (м, 1Н), 4,46 (шир.с, 1Н), 4,34-4,23 (м, 2Н), 3,75 (с, 3Н), 2,65 (дтд, J=14, 6,9, 3,5 Гц, 1Н), 1,49 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,85 (д, J=6,9 Гц, 3Н)	HRMS(B) m/z 357,1927 (M+H) <sup>+</sup>
62: (S)-3-(2-((S)-1-(3-бромфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилноксазолидин-2-он	8,14 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,48 (с, 1Н), 7,37-7,28 (м, 3Н), 7,20 (т, J=7,1 Гц, 1Н), 5,01 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 4,62 (шир.с, 1Н), 4,34-4,26 (м, 2Н), 1,83 (шир.с, 1Н), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,71 (шир.с, 3Н), 0,59 (шир.с, 3Н)	HRMS(B) m/z 405,0937 (M+H) <sup>+</sup>
63: (S)-3-(2-((S)-1-(4-	8,13 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,44-7,41 (м, 2Н), 7,35	HRMS(B) m/z 405,0912

бромфенил) этиламино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он	(д, J=5,8 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 2H), 4,98 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,60 (шир.с, 1H), 4,33-4,26 (м, 2H), 1,73 (шир.с, 1H), 1,49 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,58 (шир.с, 3H)	(M+H) <sup>+</sup>
64: (S)-3-(2-(1-(нафталин-1-ил) этиламино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он	8,23 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,07 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,88-7,86 (м, 1H), 7,73 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,54-7,45 (м, 2H), 7,42-7,39 (м, 1H), 7,29 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,90 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,32 (шир.с, 1H), 4,22 (шир.с, 1H), 3,98 (шир.с, 1H), 3,37 (шир.с, 1H), 1,65 (д, J=6,9 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 335,1500 (M+H) <sup>+</sup>
65: (S)-3-(2-((S)-1-(нафталин-2-ил) этиламино) пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,80-7,77 (м, 1H), 7,73-7,68 (м, 2H), 7,56 (с, 1H), 7,45-7,40 (м, 2H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 7,08-7,00 (м, 5H), 5,80 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 5,07 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,79 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 1,55 (д, J=6,9 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 411,1820 (M+H) <sup>+</sup>
66: (R)-3-(2-((S)-1-(нафталин-2-ил) этиламино) пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,82-7,78 (м, 3H), 7,69 (с, 1H), 7,47-7,40 (м, 5H), 7,38-7,29 (м, 4H), 5,53 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 4,82 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,68 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,15 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 1,31 (д, J=6,9 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 411,1821 (M+H) <sup>+</sup>
67: (S)-3-(2-((R)-1-(3-бромфенил) этиламино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он	8,10 (д, J 5,8 Гц, 1H), 7,53-7,50 (м, 1H), 7,36-7,31 (м, 3H), 7,21 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,94-4,86 (м, 1H), 4,42 (шир.с, 1H), 4,33 (дд, J=9,1, 2,5, 1H), 4,26 (т, J=8,8 Гц, 1H), 2,65 (ддд, J=14, 7,0, 3,8 Гц, 1H),	HRMS (B) m/z 405,0930 (M+H) <sup>+</sup>



	1,50 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 1,00 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,85 (д, J=7,1 Гц, 3Н)	
68: (S)-3-(2-((R)-1-(4-бромфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил оксазолидин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,45-7,42 (м, 2Н), 7,35 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,29- 7,25 (м, 2Н), 4,95-4,90 (м, 1Н), 4,44 (шир.с, 1Н), 4,34-4,25 (м, 2Н), 2,63 (дтд, J=14, 6,9, 3,5 Гц, 1Н), 1,49 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,98 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,84 (д, J=7,1 Гц, 3Н)	HRMS(B) m/z 405,0934 (M+H) <sup>+</sup>
69: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(3-метоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,34 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 7,20-7,16 (м, 1Н), 6,89- 6,87 (м, 2Н), 6,75-6,73 (м, 1Н), 4,99 (кв, J=6,7 Гц, 1Н), 4,63 (шир.с, 1Н), 4,34-4,25 (м, 2Н), 3,74 (с, 3Н), 1,84 (шир.с, 1Н), 1,49 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,68 (шир.с, 3Н), 0,57 (шир.с, 3Н)	HRMS(B) m/z 357,1918 (M+H) <sup>+</sup>
70: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-пара-толилэтиламино)пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он	0,11 (д, J=5,0 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,18 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 4,99 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 4,63 (шир.с, 1Н), 4,34- 4,26 (м, 2Н), 2,28 (с, 3Н), 1,86 (шир.с, 1Н), 1,48 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,69 (шир.с, 3Н), 0,58 (шир.с, 3Н)	HRMS(B) m/z 341,1977 (M+H) <sup>+</sup>
71: (S)-4-трет-бутил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он	8,14 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,37-7,34 (м, 2Н), 7,30- 7,26 (м, 2Н), 7,19-7,15 (м, 2Н), 5,00 (кв, J=6,9 Гц, 1Н), 4,76 (шир.с, 1Н), 4,41-4,33 (м, 2Н), 1,48 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,55 (шир.с, 3Н)	HRMS(B) m/z 341,1979 (M+H) <sup>+</sup>
72: (S)-4-трет-бутил-3-(2-((R)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он	8,09 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,35-7,32 (м, 2Н), 7,29- 7,24 (м, 3Н), 7,19-7,15 (м, 1Н), 5,01-4,96 (м, 1Н), 4,68 (шир.с, 1Н), 4,39 (д, J=9,2 Гц, 1Н), 4,15 (шир.с, 1Н), 1,50 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,94	HRMS(B) m/z 341,1974 (M+H) <sup>+</sup>

73: (R)-3-(2-((S)-1-(3-метоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	(с, 9Н) 8,09 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,42-7,37 (м, 3Н), 7,34- 7,28 (м, 3Н), 7,21 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 6,86-6,83 (м, 2Н), 6,78-6,76 (м, 1Н), 5,58 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1Н), 4,74 (т, J=8,7 Гц, 1Н), 4,66-4,61 (м, 1Н), 4,18 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1Н), 3,77 (с, 3Н), 1,20 (д, J=6,9 Гц, 3Н)	HRMS (B) m/z 391,1768 (M+H) <sup>+</sup>
74: (S)-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-4-(пиридин-2-ил)оксазолидин-2-он	8,55 (д, J=4,5 Гц, 1Н), 8,10 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 7,64 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 7,43 (шир.с, 1Н), 7,26- 7,15 (м, 4Н), 7,06 (шир.с, 2Н), 6,92 (шир.с, 1Н), 5,84 (дд, J=8,7, 3,2 Гц, 1Н), 4,94 (шир.с, 1Н), 4,88-4,78 (м, 2Н), 4,48 (дд, J=8,7, 3,2 Гц, 1Н), 1,51 (д, J=6,9 Гц, 3Н)	HRMS (B) m/z 362,1624 (M+H) <sup>+</sup>
75: (S)-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-4-(пиридин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,43 (шир.с, 2Н), 8,16 (шир.д, J=5,0 Гц, 1Н), 7,65 (шир.с, 1Н), 7,36- 7,09 (шир.м, 6Н), 6,90 (шир.с, 1Н), 5,88 (шир.с, 1Н), 4,83 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 4,78 (шир.с, 1Н), 4,23 (шир.с, 1Н), 1,34 (д, J=7,0 Гц, 3Н)	HRMS (B) m/z 362,1623 (M+H) <sup>+</sup>
76: (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(3-(трифторметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,66 (с, 1Н), 7,64-7,61 (м, 1Н), 7,53-7,49 (м, 2Н), 7,36 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 5,05-4,99 (м, 1Н), 4,42 (шир.с, 1Н), 4,33 (дд, J=9,1, 3,0 Гц, 1Н), 4,24 (т, J=8,6 Гц, 1Н), 2,68-2,60 (м, 1Н), 1,54 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,85 (д, J=7,0 Гц, 3Н)	HRMS (B) m/z 395,1686 (M+H) <sup>+</sup>
77: (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(4-(трифторметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,60 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,54 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 5,07-5,00 (м, 1Н), 4,39 (шир.с, 1Н), 4,33-4,30	HRMS (B) m/z 395,1698 (M+H) <sup>+</sup>

	(м, 1Н), 4,27-4,23 (м, 1Н), 2,63 (дтд, J=14, 7,1, 3,5 Гц, 1Н), 1,54 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,98 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,84 (д, J=7,1 Гц, 3Н)	
78: (S)-3-(2-((R)-1-(2-фторфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил оксазолидин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,40-7,34 (м, 2Н), 7,24-7,18 (м, 1Н), 7,10-7,02 (м, 2Н), 5,28 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 4,42 (шир.с, 1Н), 4,32 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1Н), 4,24 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 2,64 (дтд, J=14, 7,0, 3,8 Гц, 1Н), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,98 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,84 (д, J=7,1 Гц, 3Н)	HRMS (B) m/z 345,1727 (M+H) <sup>+</sup>
79: (S)-4-метил-4-фенил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,15 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,44-7,38 (м, 3Н), 7,36-7,21 (м, 6Н), 7,15-7,13 (м, 2Н), 5,40 (шир.с, 1Н), 4,22-4,17 (м, 2Н), 4,15 (шир.с, 1Н), 1,63 (шир.с, 3Н), 1,15 (д, J=6,6 Гц, 3Н)	HRMS (B) m/z 375,1809 (M+H) <sup>+</sup>
80: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-морфолинофенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,22-7,19 (м, 2Н), 6,92-6,89 (м, 2Н), 5,00-4,95 (м, 1Н), 4,66 (шир.с, 1Н), 4,58 (шир.с, 1Н), 4,35-4,27 (м, 2Н), 3,82-3,80 (м, 4Н), 3,09-3,07 (м, 4Н), 1,48 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,73 (шир.с, 3Н), 0,60 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 412,2359 (M+H) <sup>+</sup>
81: (4R)-4-метил-4-фенил-3-(2-((1-(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он		HRMS (B) m/z 441,2049 (M+H) <sup>+</sup>
82: (S)-3-(2-((S)-1-(4-бром-3,5-диметоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил оксазолидин-2-он	8,16 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 6,64 (с, 2Н), 5,00-4,95 (м, 1Н), 4,58 (шир.с, 1Н), 4,33-4,23 (м, 2Н), 3,79 (с, 6Н), 1,54 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,55 (шир.с, 6Н)	HRMS (B) m/z 465,1134 (M+H) <sup>+</sup>
83: (4S)-3-(2-(1-(1Н-	8,11 (д, J=5,8 Гц,	HRMS (B) m/z

индол-5-ил) этиламино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он	0,5Н), 8,09 (д, J=5,8 Гц, 0,5Н), 7,52 (с, 0,5Н), 7,46 (с, 0,5Н), 7,32-7,29 (м, 2Н), 7,19-7,18 (м, 1Н), 7,10 (дд, J=14, 8,6, 1,5 Гц, 1Н), 6,36 (дт, J=4,0, 3,0 Гц, 1Н), 5,11 (кв, J=6,9 Гц, 0,5Н), 5,05 (кв, J=6,8 Гц, 0,5Н), 4,64 (шир.с, 0,5Н), 4,50 (шир.с, 0,5Н), 4,33-4,19 (м, 2Н), 2,74-2,64 (м, 0,5Н), 1,86 (шир.с, 0,5Н), 1,55 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 1,02 (д, J=7,1 Гц, 1,5Н), 0,86 (д, J=7,1 Гц, 1,5Н), 0,57 (шир.с, 1,5Н), 0,46 (шир.с, 1,5Н)	366,1928 (M+H) <sup>+</sup>
84: (S)-3-(2-((S)-1-(5-бром-6-метоксинафталин-2-ил) этиламино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он	δ 8,16-8,12 (м, 2Н), 7,80 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,56 (дд, J=8,8, 1,8 Гц, 1Н), 7,37 (д, J=9,1 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 5,18 (кв, J=6,7 Гц, 1Н), 4,60-4,54 (м, 1Н), 4,28 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 4,19 (дд, J=9,1, 3,0 Гц, 1Н), 3,99 (с, 3Н), 1,72 (шир.с, 1Н), 1,61 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,39 (шир.д, J=6,6 Гц, 3Н), 0,43 (шир.д, J=6,1 Гц, 3Н)	HRMS (B) m/z 485,1184 (M+H) <sup>+</sup>
85: (S)-3-(2-((R)-1-(4-фторфенил) этиламино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он	8,09 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,38-7,33 (м, 3Н), 7,04-6,98 (м, 2Н), 4,96 (кв, J=6,7 Гц, 1Н), 4,48 (шир.с, 1Н), 4,35-4,25 (м, 2Н), 2,64 (дтд, J=14, 7,1, 3,5 Гц, 1Н), 1,50 (д, J=6,6 Гц, 3Н), 0,98 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,85 (д, J=7,0 Гц, 3Н)	HRMS (B) m/z 345,1725 (M+H) <sup>+</sup>
86: (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(2-(трифторметил) фенил) этиламино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,77 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,66 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,60 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,42-7,36 (м, 2Н), 5,58 (кв, J=6,7 Гц, 1Н), 4,70 (дт, J=7,8, 3,7 Гц, 1Н),	HRMS (B) m/z 395,1706 (M+H) <sup>+</sup>

	4,38-4,31 (м, 2Н), 2,58 (дтд, J=14, 7,0, 3,8 Гц, 1Н), 1,50 (д, J=6,9 Гц, 3Н), 0,98 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,85 (д, J=6,9 Гц, 3Н)	
87: (R)-4-метил-3-(2-((S)-1-(нафталин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он		HRMS (B) m/z 425,1967 (M+H) <sup>+</sup>
88: (S)-3-(2-((S)-1-(4-фторфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилוקсазолидин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,35-7,31 (м, 3Н), 7,03-6,97 (м, 2Н), 5,03 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 4,66-4,63 (шир.м, 1Н), 4,35-4,27 (м, 2Н), 1,85 (шир.с, 1Н), 1,49 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,71 (шир.с, 3Н), 0,60 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 345,1724 (M+H) <sup>+</sup>
89: (R)-4-метил-4-фенил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=5,8 Гц, 1Н) 7,32-7,20 (м, 8Н), 6,99 (шир.с, 2Н), 5,20 (шир.с, 1Н), 4,33 (шир.с, 1Н), 4,32-4,27 (м, 2Н), 2,20 (с, 3Н), 1,41 (д, J=6,8 Гц, 3Н)	HRMS (B) m/z 375,1822 (M+H) <sup>+</sup>
90: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(2-метоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 3Н), 7,20-7,16 (м, 2Н), 6,95 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 6,86-6,82 (м, 1Н), 5,28 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 4,63 (шир.с, 1Н), 4,35-4,26 (м, 2Н), 3,87 (с, 3Н), 1,86 (шир.с, 1Н), 1,46 (д, J=6,9 Гц, 3Н), 0,69 (шир.с, 3Н), 0,56 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 357,1924 (M+H) <sup>+</sup>
91: (S)-3-(2-(1-(нафталин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,82-7,78 (м, 4Н), 7,52 (дд, J=8,6, 1,5 Гц, 1Н), 7,45-7,38 (м, 2Н), 7,29 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 5,23 (кв, J=6,9 Гц, 1Н), 4,46-4,33 (м, 2Н), 4,21-4,15 (м, 1Н), 3,93-3,86 (м, 1Н), 1,61 (д, J=7,1 Гц, 3Н)	HRMS (B) m/z 335,1509 (M+H) <sup>+</sup>
92: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(3-метоксифенил)	(CDCl <sub>3</sub> ) 15,12 (шир.с, 1Н), 9,23 (шир.с, 1Н), 7,67-7,56 (м, 1Н), 7,24	HRMS (B) m/z 371,2082 (M+H) <sup>+</sup>

этиламино)-6-метилпиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он гидрохлорид	{дд, J=8, 8 Гц, 1H), 6,92-6,72 (м, 3H), 5,04-4,86 (м, 1H), 4,72-4,51 (м, 1H), 4,42-4,25 (м, 2H), 3,81 (с, 3H), 2,56 (с, 3H), 1,90-1,76 (м, 1H), 1,64 (шир.с, 3H), 0,73 (д, J=8 Гц, 3H), 0,64 (д, J=8 Гц, 3H)	
93: (S)-4-изопропил-3-(6-метил-2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	{CDCl <sub>3</sub> } 7,57-7,19 (м, 6H), 5,05-4,86 (м, 1H), 4,63-4,09 (м, 3H), 2,561/2,49 (2×с, 3H), 1,91-1,70 (м, 1H), 1,62/1,54 (2×д, 3H), 0,75-0,45 (м, 6H)	HRMS (B) m/z 341,1982 (M+H) <sup>+</sup>
94: (S)-3-(2-((S)-3-метилбутан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	{DMSO-d <sub>6</sub> } 8,11 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,31-7,19 (м, 4H), 6,95-6,82 (м, 1H), 5,83-5,73 (м, 1H), 4,82 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,15 (шир.с, 1H), 1,37-1,21 (м, 1H), 0,97 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,58 (шир.с, 3H), 0,47 (шир.с, 3H)	HRMS (B) m/z 327,1822 (M+H) <sup>+</sup>
95: (S)-5,5-диметил-3-(2-((S)-3-метилбутан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	{DMSO-d <sub>6</sub> } 0,10 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,39-7,32 (м, 2H), 7,31-7,23 (м, 2H), 7,18 (шир.с 1H), 6,93-6,79 (м, 1H), 5,43 (с, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,30-1,14 (м, 1H), 0,96 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,90 (с, 3H), 0,54 (д, J=5,0 Гц, 3H), 0,43 (д, J=5,0 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 355,2123 (M+H) <sup>+</sup>
96: 3-(2-((3γ,5γ,7γ)-адамантан-1-илметил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	{DMSO-d <sub>6</sub> } 8,11 (шир.с, 1H), 7,15 (шир.с, 1H), 4,52-4,36 (м, 2H), 4,09 (шир.с, 2H), 3,03 (шир.с, 2H), 1,92 (шир.с, 3H), 1,74-1,31 (м, 12H)	HRMS (B) m/z 329,1971 (M+H) <sup>+</sup>
97: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-(трифторметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,59 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,1 Гц, 2H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,08 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,59 (шир.с, 1H), 4,33-4,25 (м, 2H), 1,57 (шир.с, 1H), 1,54 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,60	HRMS (B) m/z 395,1686 (M+H) <sup>+</sup>

	(шир.с, 3Н), 0,53 (шир.с, 3Н)	
98: 3-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензонитрил	8,14 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,69-7,65 (м, 2Н), 7,58-7,56 (м, 1Н), 7,48 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 5,09 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 4,64 (шир.с, 1Н), 4,35-4,27 (м, 2Н), 1,74 (шир.с, 1Н), 1,52 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,71 (шир.с, 3Н), 0,60 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 352,1764 (M+H) <sup>+</sup>
99: (S)-3-(2-((S)-1-(3-хлорфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	8,14 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,32 (шир.с, 1Н), 7,29-7,23 (м, 2Н), 7,20-7,17 (м, 1Н), 5,02 (кв, J=6,9 Гц, 1Н), 4,63 (шир.с, 1Н), 4,34-4,27 (м, 2Н), 1,82 (шир.с, 1Н), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,70 (шир.с, 3Н), 0,59 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 361,1424 (M+H) <sup>+</sup>
100: (4R)-5,5-диметил-4-фенил-3-(2-(1-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,07 (д, J=5,8 Гц, 0,5Н), 8,06 (д, J=5,8 Гц, 0,5Н), 7,41-7,37 (м, 2Н), 7,34-7,26 (м, 2Н), 7,19-7,14 (м, 3Н), 6,95-6,89 (м, 2Н), 6,81-6,78 (м, 1Н), 5,46 (с, 0,5Н), 5,25 (с, 0,5Н), 4,73-4,68 (м, 0,5Н), 4,60-4,55 (м, 0,5Н), 3,12-3,07 (м, 4Н), 1,73-1,68 (м, 4Н), 1,65 (с, 1,5Н), 1,61-1,57 (м, 2Н), 1,54 (с, 1,5Н), 1,41 (д, J=6,9 Гц, 1,5Н), 1,14 (д, J=6,9 Гц, 1,5Н), 0,99 (д, J=4,7 Гц, 3Н)	HRMS (B) m/z 472,2715 (M+H) <sup>+</sup>
101: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(2-(трифторметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,15 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,74 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,69 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,58 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 7,42-7,35 (м, 2Н), 5,35 (кв, J=6,6 Гц, 1Н), 4,65 (дт, J=8,0, 3,8 Гц, 1Н), 4,35-4,26 (м, 2Н), 1,76 (шир.с, 1Н), 1,52 (д, J=6,6 Гц, 3Н), 0,64 (шир.д, J=5,5 Гц, 3Н), 0,58 (шир.д, J=6,3 Гц,	HRMS (B) m/z 395,1682 (M+H) <sup>+</sup>

102: 4,4-диметил-3-(2-(1-(1-фенил-1Н-пиразол-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	3H) (CDCl <sub>3</sub> ) 8,22 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,69-7,65 (м, 3H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,35-7,28 (м, 2H), 5,34 (шир.с, 1H), 5,24-5,17 (м, 1H), 4,09-4,05 (м, 2H), 1,74 (с, 3H), 1,64 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,58 (с, 3H)	HRMS (B) m/z 379,1890 (M+H) <sup>+</sup>
103: (S)-3-(2-(((3S,5S,7S)-адамантан-1-илметил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,13 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,20 (шир.с, 1H), 7,17 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,69-4,63 (м, 1H), 4,44-4,33 (м, 2H), 3,11-2,85 (м, 2H), 2,54 (шир.с, 1H), 1,92 (шир.с, 3H), 1,70-1,53 (м, 6H), 1,47 (шир.с, 6H), 0,93 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,78 (д, J=6,5 Гц, 3H);	HRMS (B) m/z 371,2448 (M+H) <sup>+</sup>
104: (S)-3-(2-(((S)-1-циклогексилэтил)амино)пиримидин-4-ил)-5,5-диметил-4-фенил-оксазолидин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,09 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,40-7,32 (м, 2H), 7,32-7,23 (м, 3H), 6,83 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,42 (с, 1H), 3,36 (шир.с, 1H), 1,72-1,23 (м, 9H), 1,02-0,82 (м, 10H), 0,62 (с, 1H), 0,20-0,04 (м, 1H)	HRMS (B) m/z 395,2446 (M+H) <sup>+</sup>
105: (S)-3-(2-(((S)-1-циклогексилэтил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,13 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,19-7,09 (м, 2H), 4,68 (шир.с, 1H), 4,41-4,33 (м, 2H), 3,77 (шир.с, 1H), 2,47 (шир.с, 1H), 1,76-1,58 (м, 5H), 1,43-1,35 (м, 1H), 1,15-1,04 (м, 6H), 0,97-0,88 (м, 5H), 0,77 (д, J=6,8 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 333,2288 (M+H) <sup>+</sup>
106: (4S)-4-изопропил-3-(2-((1-феноксипропан-2-ил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,19 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,30-7,24 (м, 3H), 7,18 (шир.с, 1H), 6,96-6,85 (м, 3H), 4,70-4,52 (м, 1H), 4,39-4,19 (м, 3H), 4,12-4,00 (м, 1H), 3,92-3,78 (м, 1H), 2,46 (шир.с, 1H), 1,29-1,21 (м, 3H), 0,93-0,58 (м, 6H)	HRMS (B) m/z 357,1921 (M+H) <sup>+</sup>
107: (S)-3-(2-(((R)-1-циклогексилэтил)амино)	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,09 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,38-7,12 (м,	HRMS (B) m/z 395,2440



пиримидин-4-ил)-5,5-диметил-4-фенилоксазолидин-2-он	6Н), 6,71 (шир.с, 1Н), 5,36 (с, 1Н), 1,77-1,56 (м, 9Н), 1,31-1,05 (м, 4Н), 0,92 (с, 6Н), 0,48 (шир.с, 2Н)	(M+H) <sup>+</sup>
108: (S)-3-(5-хлор-2-((S)-1-(нафталин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,29 (с, 1Н), 7,84-7,74 (м, 4Н), 7,49-7,43 (м, 3Н), 5,76 (шир.с, 1Н), 5,17-5,10 (м, 1Н), 4,39-4,30 (м, 1Н), 4,31 (т, J=8,1 Гц, 1Н), 4,09-4,05 (м, 1Н), 1,66 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,40-1,30 (м, 1Н), 0,52 (д, J=6,1 Гц, 3Н), 0,27 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 411,1588 (M+H) <sup>+</sup>
109: 4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензонитрил	8,14 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,68-7,66 (м, 2Н), 7,52 (д, J=8,1 Гц, 3Н), 7,36 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 5,08 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 4,61 (шир.с, 1Н), 4,34-4,26 (м, 2Н), 1,60 (шир.с, 1Н), 1,52 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,65 (шир.с, 3Н), 0,58 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 352,1775 (M+H) <sup>+</sup>
110: (S)-4,4-диметил-3-(2-(1-(нафталин-1-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,10 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 8,01 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 7,81-7,78 (м, 1Н), 7,66 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,52 (д, J=6,6 Гц, 1Н), 7,48-7,39 (м, 2Н), 7,36-7,32 (м, 1Н), 7,19-7,18 (м, 1Н), 5,66 (шир.с, 2Н), 3,78-3,69 (м, 2Н), 1,65 (с, 3Н), 1,64 (с, 3Н), 1,35 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 363,1822 (M+H) <sup>+</sup>
111: (R)-3-(2-((S)-1-(4-фторфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-5,5-диметил-4-фенилоксазолидин-2-он	8,09 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,41-7,07 (м, 10Н), 5,21 (с, 3Н), 4,96 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 1,50 (с, 3Н), 1,24 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,98 (с, 3Н)	HRMS (B) m/z 407,188 (M+H) <sup>+</sup>
112: 4-(1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензолсульфонамид	8,13 (д, J=5,8 Гц, 0,5Н), 8,11 (д, J=5,8 Гц, 0,5Н), 7,85-7,80 (м, 2Н), 7,51 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 7,49 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 7,36 (д, J=5,7 Гц, 0,5Н), 7,35 (д, J=5,7 Гц, 0,5Н), 5,09 (кв, J=6,9 Гц, 0,5Н), 5,03-	HRMS (B) m/z 406,1553 (M+H) <sup>+</sup>

	4,97 (шир.м, 0,5H), 4,61 (шир.с, 0,5H), 4,33-4,24 (м, 2,5H), 2,66-2,58 (м, 0,5H), 1,62 (шир.с, 0,5H), 1,532 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 1,527 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,98 (д, J=7,0 Гц, 1,5H), 0,84 (д, J=7,0 Гц, 1,5H), 0,67 (шир.с, 1,5H), 0,56 (шир.с, 1,5H)	
113: (S)-3-(2-((S)-1-(4-гидроксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,12 (д, J 8,1 Гц, 2H), 6,72-6,68 (м, 2H), 4,95 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,69-4,65 (м, 1H), 4,35-4,28 (м, 2H), 1,47 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,75 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H)	HRMS (B) m/z 343,1776 (M+H) <sup>+</sup>
114: (S)-3-(2-(1-циклогексилэтиламино)пиримидин-4-ил)-4,4-диметиллоксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,24 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,08 (шир.с, 1H), 4,10 (с, 2H), 3,87 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 1,83-1,68 (м, 6H), 1,75 (с, 3H), 1,74 (с, 3H), 1,48 (ддд, J=12, 8,7, 5,7, 2,8 Гц, 1H), 1,28-1,03 (м, 4H), 1,17 (д, J=6,8 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 319,2132 (M+H) <sup>+</sup>
115: (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(нафталин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,15 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,83-7,72 (м, 4H), 7,49-7,42 (м, 3H), 5,06-5,03 (м, 1H), 4,35-4,28 (м, 2H), 4,10-4,08 (м, 1H), 1,65 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,33-1,26 (м, 1H), 0,38 (шир.с, 3H), 0,14 (шир.с, 3H)	HRMS (B) m/z 395,1884 (M+H) <sup>+</sup>
116: (S)-3-(5-хлор-2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,39-8,31 (м, 2H), 7,35-7,32 (м, 2H), 7,28 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,17 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,89-4,82 (м, 1H), 4,49-4,45 (м, 2H), 4,16 (шир.с, 1H), 1,42 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,24 (шир.с, 1H), 0,86-0,78 (м, 3H), 0,48 (шир.с, 3H)	HRMS (B) m/z 361,1431 (M+H) <sup>+</sup>

117: (S)-3-(2-((S)-1-(4-бром-3,5-диметоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он	8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,64 (с, 2H), 5,00-4,95 (м, 1H), 4,58 (шир.с, 1H), 4,33-4,23 (м, 2H), 3,79 (с, 6H), 1,54 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,55 (шир.с, 6H)	HRMS(B) m/z 465,1134 (M+H) <sup>+</sup>
118: (4S)-3-(2-(1-(3,4-диметоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 8,10 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 7,35-7,32 (м, 1H), 6,97-6,85 (м, 3H), 5,00-4,91 (м, 1H), 4,65 (шир.с, 0,5H), 4,55 (шир.с, 0,5H), 4,36-4,27 (м, 2H), 3,80-3,79 (м, 6H), 2,69-2,61 (м, 0,5H), 1,87 (шир.с, 0,5H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,00 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,86 (д, J=7,0 Гц, 1,5H), 0,69 (шир.с, 1,5H), 0,60 (шир.с, 1,5H)	HRMS(B) m/z 387,2035 (M+H) <sup>+</sup>
119: (S)-3-(2-(1-(6-метоксинафталин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4,4-диметиллоксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,09 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,64-7,59 (м, 3H), 7,36 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 7,20-7,18 (м, 1H), 7,07-7,03 (м, 2H), 5,56 (шир.с, 1H), 5,07-5,03 (шир.м, 1H), 3,91-3,82 (м, 5H), 1,61 (с, 3H), 1,56 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,97 (шир.с, 3H)	HRMS(B) m/z 393,1925 (M+H) <sup>+</sup>
120: (S)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-(нафталин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,81-7,79 (м, 1H), 7,74-7,68 (м, 2H), 7,52 (шир.с, 1H), 7,46-7,41 (м, 3H), 7,18 (шир.с, 1H), 7,02 (шир.с, 2H), 6,99 (с, 3H), 5,43 (с, 1H), 5,02 (кв, 6,6 Гц, 1H), 1,62 (с, 3H), 1,53 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,93 (с, 3H)	HRMS(B) m/z 439,2131 (M+H) <sup>+</sup>
121: (S)-3-(2-((S)-1-(4-бромфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-5,5-диметил-4-фенилоксазолидин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,44 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,29-7,24 (м, 5H), 7,06 (шир.с, 2H), 6,92 (шир.с, 2H), 5,44 (с, 1H), 4,88-4,84 (м, 1H), 1,63 (с, 3H), 1,42 (д,	HRMS(B) m/z 467,1088 (M+H) <sup>+</sup>

	J=7,1 Гц, 3Н), 0,95 (с, 3Н)	
122: (S)-3-(2-((S)-1-(3-метоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-5,5-диметил-4-фенилоксазолидин-2-он	8,07 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,42 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,28-7,21 (м, 3Н), 7,11-7,08 (м, 3Н), 6,72 (дд, J=8,3, 1,8 Гц, 1Н), 6,66 (шир.с, 1Н), 6,62 (шир.с, 1Н), 5,46 (с, 1Н), 4,80-4,74 (м, 1Н), 3,73 (с, 3Н), 1,64 (с, 3Н), 1,42 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,98 (с, 3Н)	HRMS (E) m/z 419,2067 (M+H) <sup>+</sup>
123: (S)-3-(2-((S)-1-(4-фтор-3-метоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	8,14 (д, J=6,6 Гц, 1Н), 7,57 (д, J=6,6 Гц, 1Н), 7,08-6,99 (м, 2Н), 6,88 (ддд, J=8,5, 4,2, 2,0 Гц, 1Н), 5,07 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 4,68 (дт, J=7,8, 3,7 Гц, 1Н), 4,40-4,32 (м, 2Н), 3,86 (с, 3Н), 1,99 (шир.с, 1Н), 1,57 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,75 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,66 (д, J=7,1 Гц, 3Н)	HRMS (E) m/z 375,1824 (M+H) <sup>+</sup>
124: (S)-3-(2-((S)-1-(4-бромфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,39 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,29-7,26 (м, 2Н), 7,25-7,21 (м, 3Н), 7,12 (дд, J=6,3, 2,8 Гц, 2Н), 6,96 (д, J=8,6 Гц, 2Н), 5,80 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1Н), 4,87 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 4,79 (т, J=8,6 Гц, 1Н), 4,20 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1Н), 1,43 (д, J=7,1 Гц, 3Н)	HRMS (E) m/z 439,0763 (M+H) <sup>+</sup>
125: (4S)-4-изопропил-3-(2-((1-(3-морфолинофенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,215 (д, J=6,1 Гц, 0,5Н), 8,212 (д, J=6,1 Гц, 0,5Н), 7,52 (т, J=7,1 Гц, 2Н), 7,46 (дд, J=5,8, 3,8 Гц, 1Н), 7,43-7,34 (м, 3Н), 5,86 (квд, J=8,2, 4,0 Гц, 1Н), 4,83-4,75 (м, 1Н), 4,42-4,33 (м, 2Н), 2,62 (дтд, J=14, 7,0, 3,8 Гц, 0,5Н), 2,28 (шир.с, 0,5Н), 1,02 (д, J=7,1 Гц, 1,5Н), 0,91 (д, J=7,1 Гц, 1,5Н), 0,88 (д, J=7,11 Гц, 1,5Н),	HRMS (E) m/z 412,2342 (M+H) <sup>+</sup>

126: (R)-3-(2-((S)-1-(6-метоксинафталин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	0,73 (д, J=7,1 Гц, 1,5H) 8,10 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=9,1 Гц, 1H), 7,72 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,44-7,29 (м, 7H), 7,20 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=9,1, 2,5 Гц, 1H), 5,55 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 4,80 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,69 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,16 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 1,28 (д, J=7,1 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 441,1929 (M+H) <sup>+</sup>
127: (S)-4,4-диметил-3-(2-(1-(нафталин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,20 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,84-7,79 (м, 4H), 7,51-7,43 (м, 3H), 7,29 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,65 (шир.с, 1H), 5,19- 5,16 (шир.м, 1H), 3,98 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,91 (д, J=8,1 Гц, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,66 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,02 (шир.с, 3H)	HRMS (B) m/z 363,1819 (M+H) <sup>+</sup>
128: 4,4-диметил-3-(2-(1-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,26-7,22 (м, 3H), 6,91 (д, J=8,6 Гц, 2H), 5,39 (шир.с, 1H), 5,01-4,94 (м, 1H), 4,04- 3,99 (м, 2H), 3,14-3,12 (м, 4H), 1,75-1,69 (м, 8H), 1,61-1,57 (м, 2H), 1,55 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,34-1,29 (шир.м, 2H)	HRMS (B) m/z 396,2396 (M+H) <sup>+</sup>
129: (S)-3-(2-((S)-1-(3-метоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,26-7,16 (м, 5H), 7,11 (т, J=7,8 Гц, 3H), 6,74- 6,66 (м, 3H), 5,81 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 4,86-4,79 (м, 2H), 4,23 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 1,44 (д, J 7,1 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 391,1771 (M+H) <sup>+</sup>
130: (4S)-3-(2-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	8,11 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 8,09 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 7,34-7,33 (м, 1H), 6,81-6,71 (м, 3H), 4,93-4,88 (м, 1H), 4,65 (шир.с, 0,5H), 4,52 (шир.с, 0,5H), 4,36-4,27 (м, 2H), 4,20-4,17 (м,	HRMS (B) m/z 385,1854 (M+H) <sup>+</sup>

	4Н), 2,66 (дтд, J=14, 6,9, 3,5 Гц, 0,5Н), 1,99 (шир.с, 0,5Н), 1,456 (д, J=7,1 Гц, 1,5Н), 1,454 (д, J=7,1 Гц, 1,5Н), 1,00 (д, J=7,1 Гц, 1,5Н), 0,85 (д, J=7,1 Гц, 1,5Н), 0,75 (шир.с, 1,5Н), 0,63 (шир.с, 1,5Н)	
131: (4S)-4-изопропил-3-(2-(1-(пиридин-3-ил)этиламино)пиридин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,545 (д, J=6,1 Гц, 0,5Н), 8,540 (д, J=6,1 Гц, 0,5Н), 8,39 (дтд, J=4,9, 1,6 Гц, 1Н), 8,13 (дд, J=11, 5,7 Гц, 1Н), 7,86-7,80 (м, 1Н), 7,40-7,36 (м, 2Н), 5,12 (кв, J=7,1 Гц, 0,5Н), 5,02 (м, 0,5Н), 4,65 (шир.с, 0,5Н), 4,42 (шир.с, 0,5Н), 4,35-4,25 (м, 2Н), 2,67-2,62 (м, 0,5Н), 1,76 (шир.с, 0,5Н), 1,56 (д, J=7,1 Гц, 1,5Н), 1,55 (д, J=7,1 Гц, 1,5Н), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 1,5Н), 0,85 (д, J=7,1 Гц, 1,5Н), 0,70 (шир.с, 1,5Н), 0,60 (шир.с, 1,5Н)	HRMS (B) m/z 328,1771 (M+H) <sup>+</sup>
132: (S)-4-бензил-3-(2-(циклопропиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,17 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 7,46 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 7,32-7,18 (м, 4Н), 7,15 (д, J=7,0 Гц, 2Н), 5,04-4,91 (м, 1Н) 5,39 (шир.с, 1Н), 4,25-4,11 (м, 2Н), 3,51 (д, J=13,0 Гц, 1Н), 2,80 (дд, J=13,3, 9,79 Гц, 1Н), 2,76-2,69 (м, 1Н), 0,84-0,71 (м, 2Н), 0,60-0,47 (м, 2Н)	HRMS (B) m/z 311,1515 (M+H) <sup>+</sup>
133: (S)-4-бензил-3-(2-(циклогексиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,18 (д, J=5,5 Гц, 1Н), 7,48 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 7,42-7,31 (м, 3Н), 7,26 (д, J=7,0 Гц, 2Н), 5,56 (шир.с, 1Н), 5,02 (дд, J=9,9, 3,6, 3,5 Гц, 1Н), 4,33-4,22 (м, 2Н), 3,96-3,83 (м, 1Н), 3,53 (д, J=12,6 Гц, 1Н), 2,85 (дд, J=13,3,	HRMS (B) m/z 353,1979 (M+H) <sup>+</sup>

	9,8 Гц, 1H), 1,89-1,75 (м, 2H), 2,16-2,05 (м, 2H), 1,73-1,63 (м, 1H), 1,52-1,26 (м, 7H)	
134: (S)-4-бензил-3-(2-(бензиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36-7,30 (м, 2H), 7,30-7,11 (м, 6H), 7,02 (шир.с, 2H), 4,95 (шир.с, 1H), 4,76-4,65 (м, 1H), 4,65-4,55 (м, 1H), 4,30 (т, J=8,4 Гц, 1H), 4,26-4,18 (м, 1H), 3,05 (шир.с, 1H), 2,84 (шир.с, 1H)	HRMS (B) m/z 361,1669 (M+H) <sup>+</sup>
135: (S)-4-бензил-3-(2-((R)-1-фенилэтил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,22 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,42-7,29 (м, 8H), 7,19 (д, J=7,0 Гц, 2H), 5,62 (шир.с, 1H), 5,15 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,77 (шир.с, 1H), 4,25-4,16 (м, 2H), 3,45 (дд, J=13,8, 3,3 Гц, 1H), 2,94 (дд, J=13,6, 9,0 Гц, 1H), 1,61 (д, J=7,0 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 375,1817 (M+H) <sup>+</sup>
136: (4S)-3-(2-(1-(1,3-диметил-1H-пиразол-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-он	8,14 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 8,13 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 7,42 (с, 0,5H), 7,35 (с, 0,5H), 7,35 (д, J=5,7 Гц, 0,5H), 7,34 (д, J=5,8 Гц, 0,5H), 5,10-5,00 (м, 1H), 4,75 (дкв, J=7,8, 4,0 Гц, 1H), 4,41-4,32 (м, 2H), 3,76 (с, 1,5H), 3,74 (с, 1,5H), 2,64-2,57 (м, 0,5H), 2,41-2,32 (м, 0,5H), 2,18 (с, 3H), 1,493 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 1,488 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,97 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,88 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,78 (д, J=7,1 Гц, 1,5H)	HRMS (B) m/z 345,2038 (M+H) <sup>+</sup>
137: (S)-3-[2-((S)-1,3-диметил-бутиламино)-пиримидин-4-ил]-5,5-диметил-4-фенил-оксазолидин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,10 (м, 1H), 7,34 (м, 2H), 7,26 (м, 3H), 7,17 (шир.с, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,39 (с, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,39 (с, 1H), 1,26 (с, 1H), 1,02 (м, 4H), 0,90 (с,	HRMS (B) m/z 369,2297 (M+H) <sup>+</sup>

	3H), 0,81 (с, 1H), 0,71 (с, 3H), 0,41 (с, 3H)	
138: (S)-3-[2-((S)-2-гидрокси-1-метил-этиламино)-пиримидин-4-ил]-5,5-диметил-4-фенил-оксазолидин-2-он	(DMSO- $d_6$ ) 8,14 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,03 (шир.с, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,42-4,34 (м, 2H), 3,96 (шир.с, 1H), 2,46 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,47 (м, 1H), 1,21 (м, 1H), 1,09 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 0,89 (д, $J=7,3$ Гц, 3H), 0,87 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,84 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 0,77 (д, $J=6,8$ Гц, 3H)	HRMS (B) $m/z$ 307,2141 (M+H) <sup>+</sup>
139: (S)-4,4-диметил-3-(2-(1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,08 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 4H), 7,17 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,15-7,11 (м, 1H), 5,42 (шир.с, 1H), 4,94-4,87 (м, 1H), 3,92-3,86 (м, 2H), 1,58 (с, 3H), 1,47 (д, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,06 (шир.с, 3H)	HRMS (B) $m/z$ 313,1668 (M+H) <sup>+</sup>
140: (S)-3-(2-((S)-1-(4-фторфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-метил-4-фенилоксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,17 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,45-7,31 (м, 4H), 7,20-7,24 (м, 2H), 7,09-7,06 (м, 2H), 7,01-6,95 (м, 2H), 5,21 (шир.с, 1H), 4,20 (с, 2H), 4,13 (шир.с, 1H), 1,65 (шир.с, 3H), 1,13 (д, $J=6,8$ Гц, 3H)	HRMS (B) $m/z$ 393,1729 (M+H) <sup>+</sup>
141: (4S)-4-метил-4-фенил-3-(2-(1-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,14 (д, $J=5,8$ Гц, 0,35H), 8,12 (д, $J=5,8$ Гц, 0,65H), 7,42-7,27 (м, 6H), 7,04 (д, $J=8,6$ Гц, 0,65H), 6,91-6,82 (м, 3,35H), 5,16 (шир.с, 0,35H), 5,02 (шир.с, 0,65H), 4,30 (с, 1,3H), 4,22 (с, 0,7H), 4,19 (шир.с, 1H), 3,16-3,13 (м, 4H), 2,20 (с, 1,95H), 1,79-1,70 (шир.м, 5,05H), 1,62-1,56 (м, 2H), 1,37 (д, $J=6,8$ Гц, 1,95H), 1,06 (д, $J=6,3$ Гц, 1,05H)	HRMS (B) $m/z$ 458,2551 (M+H) <sup>+</sup>
142: (S)-4-бензил-3-(2-((S)-1-фенилэтил)амино)пиримидин-4-	8,15 (д, $J=5,77$ Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 3H), 7,25-7,13 (м, 5H), 7,07 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,91	HRMS (B) $m/z$ 375,1817 (M+H) <sup>+</sup>



ил) оксазолидин-2-он	(шир.с, 2H), 5,13 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 5,01 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,34 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 2,64 (шир.с, 1H), 2,47 (шир.с, 1H), 1,54 (д, J=7,3 Гц, 3H)	
143: (R)-4-бензил-3-(2-(циклопропиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,19 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,62 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,41-7,29 (м, 4H), 7,26-7,19 (м, 2H), 6,42 (шир.с, 1H), 5,07 (т, J=8,3 Гц, 1H), 4,30-4,24 (м, 2H), 3,60 (д, J=12,6 Гц, 1H), 2,97-2,79 (м, 2H), 0,95-0,81 (м, 2H), 0,75-0,62 (м, 2H)	HRMS (B) m/z 311,1516 (M+H) <sup>+</sup>
144: (R)-4-бензил-3-(2-(циклогептиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,12 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 3H), 7,28-7,19 (м, 3H), 5,15-5,05 (м, 1H), 4,37 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,30-4,24 (м, 1H), 4,04 (шир.с, 1H), 3,09 (дд, J=13,6, 8,0 Гц, 1H), 2,11-1,94 (м, 2H), 1,78-1,48 (м, 11H)	HRMS (B) m/z 367,2134 (M+H) <sup>+</sup>
145: (R)-4-бензил-3-(2-(циклогексиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,18 (д, J=5,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,42-7,29 (м, 3H), 7,26 (д, J=7,0 Гц, 2H), 5,55 (шир.с, 1H), 5,10-4,94 (м, 1H), 4,33-4,22 (м, 2H), 3,96-3,82 (м, 1H), 3,53 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,85 (дд, J=13,3, 9,8 Гц, 1H), 2,22-2,01 (м, 2H), 1,81 (тд, J=13,6, 4,0 Гц, 2H), 1,68 (дд, J=9,0, 3,5 Гц, 1H), 1,51-1,22 (м, 6H)	HRMS (B) m/z 353,1981 (M+H) <sup>+</sup>
146: (R)-4-бензил-3-(2-(бензиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,35-7,30 (м, 2H), 7,29-7,18 (м, 5H), 7,15 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,02 (шир.с, 2H), 4,95 (шир.с, 1H), 4,75-4,65 (м, 1H), 4,65-4,56 (м, 1H), 4,30 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,27-4,20 (м, 1H),	HRMS (B) m/z 361,1659 (M+H) <sup>+</sup>

	3,05 (шир.с, 1H), 2,82 (шир.с, 1H)	
147: (R)-4-бензил-3-(2-((R)-1-фенилэтил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,21 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,50 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,43-7,29 (м, 5H), 7,28-7,12 (м, 4H), 7,00 (шир.с., 2H), 5,97 (шир.с, 1H), 5,17 (т, J=6,8 Гц, 1H), 5,03-4,89 (м, 1H), 4,28 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=9,0, 3,0 Гц, 1H), 2,97 (шир.с, 1H), 2,53 (шир.с, 1H), 1,63 (д, J=7,0 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 375,1822 (M+H) <sup>+</sup>
148: (R)-4-бензил-3-(2-((S)-1-фенилэтил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,21 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,44-7,29 (м, 8H), 7,19 (д, J=6,5 Гц, 2H), 5,69 (шир.с, 1H), 5,15 (т, J=7,0 Гц, 1H), 4,76 (шир.с, 1H), 4,24-4,16 (м, 2H), 3,45 (дд, J=13,8, 3,3 Гц, 1H), 2,94 (дд, J=13,6, 9,5 Гц, 1H), 1,61 (д, J=7,0 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 375,1816 (M+H) <sup>+</sup>
149: (S)-4-изопропил-3-(5-метил-2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,13 (с, 1H), 7,35-7,28 (м, 4H), 7,24-7,20 (м, 1H), 5,73 (шир.с, 1H), 5,00-4,92 (м, 1H), 4,59-4,51 (м, 1H), 4,38 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,12 (т, J=8,8 Гц, 1H), 2,14 (с, 3H), 1,55 (д, J=6,5 Гц, 3H), 1,44 (шир.с, 1H), 0,59 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,53 (д, J=5,0 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 341,1974 (M+H) <sup>+</sup>
150: (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,18 (д, J=3,0 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 4H), 7,25-7,20 (м, 1H), 5,64 (шир.с, 1H), 4,92-4,87 (м, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 4,39 (т, J=8,5 Гц, 1H), 4,17 (т, J=8,6 Гц, 1H), 1,86 (шир.с, 1H), 1,54 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,68-0,56 (м, 6H)	HRMS (B) m/z 345,1724 (M+H) <sup>+</sup>
151: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(3-метоксифенил)этиламино)-5-	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,11 (с, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 6,94-6,89 (м, 2H), 6,76 (дд, J=7,6 Гц, J=2,5 Гц, 1H),	HRMS (B) m/z 371,2083 (M+H) <sup>+</sup>

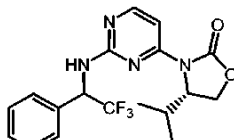
метилпиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	5,99 (шир.с, 1H), 4,97 (квин, J=6,8 Гц, 1H), 4,58 (тд, J=8,8 Гц, J=5,1 Гц, 1H), 4,39 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,13 (т, J=8,6 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,62-1,56 (м, 1H), 1,57 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,64 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,59 (д, J=7,1 Гц, 3H)	
152: (S)-4-изопропил-3-(5-метил-2-((S)-1-(нафталин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,13 (с, 1H), 7,81-7,74 (м, 4H), 7,48-7,40 (м, 3H), 5,87 (шир.с, 1H), 5,17-5,10 (м, 1H), 4,42 (тд, J=8,7 Гц, J=4,8 Гц, 1H), 4,29 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,02 (т, J=8,6 Гц, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,64 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,35-1,28 (м, 1H), 0,42 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,17 (д, J=7,0 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 391,2135 (M+H) <sup>+</sup>
153: (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(3-метоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,16 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,23 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,91-6,83 (м, 2H), 6,78-6,74 (м, 1H), 6,05 (шир.с, 1H), 4,86 (шир.с, 1H), 4,49-4,38 (м, 2H), 4,19 (т, J=7,8 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 1,54 (д, J=8,0 Гц, 3H), 1,32-1,25 (м, 1H), 0,66-0,58 (м, 6H)	HR-MS m/z (M+H) <sup>+</sup>
154: (S)-4-метил-3-(2-((S)-1-(нафталин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенил-оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,84-7,78 (м, 3H), 7,55 (с, 1H), 7,51-7,43 (м, 5H), 7,39-7,36 (м, 1H), 7,29-7,25 (м, 3H), 5,54 (шир.с, 1H), 4,31 (шир.с, 1H), 4,19-4,12 (м, 2H), 1,84 (шир.с, 3H), 1,24 (д, J=6,8 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 425,1972 (M+H) <sup>+</sup>
155: (S)-3-(2-((S)-1-(6-метоксинафталин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-метил-4-фенил-оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,18 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,69 (т, J=7,8 Гц, 2H), 7,47-7,41 (м, 4H), 7,38-7,34 (м, 1H), 7,28-7,23 (м, 3H), 7,17-7,13 (м, 2H), 5,31 (шир.с, 1H), 4,31 (шир.с, 1H), 4,19-4,13	HRMS (B) m/z 455,2081 (M+H) <sup>+</sup>

	(м, 2H), 3,94 (с, 3H), 1,56 (шир.с, 3H), 1,20 (д, J=6,6 Гц, 3H)	
156: (S)-3-(2-((S)-1-циклогексилэтиламино)пиримидин-4-ил)-4-метил-4-фенилоксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 5H), 7,29-7,25 (м, 1H), 4,81 (шир.с, 1H), 4,31-4,26 (м, 2H), 3,16 (шир.с, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,77-1,57 (м, 6H), 1,28-1,09 (м, 4H), 0,99-0,85 (м, 2H), 0,55 (шир.с, 2H)	HRMS (B) m/z 381,2280 (M+H) <sup>+</sup>
157: (S)-3-[2-((S)-2-гидрокси-1-метил-этиламино)-пиримидин-4-ил]-5,5-диметил-4-фенил-оксазолидин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,13 (м, 1H), 7,36 (м, 2H), 7,29 (м, 3H), 7,19 (шир.с, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,44 (с, 1H), 4,30 (шир.с, 1H), 2,95 (шир.с, 1H), 2,77 (шир.с, 3H), 1,61 (с, 3H), 1,25 (с, 1H), 1,04 (м, 3H), 0,92 (с, 3H)	HRMS (B) m/z 343,1778 (M+H) <sup>+</sup>
158: (S)-5,5-диметил-4-фенил-3-[2-((S)-1,2,2-триметил-пропиламино)-пиримидин-4-ил]-оксазолидин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,10 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 3H), 7,20 (шир.с, 1H), 6,75 (д, J=10 Гц, 1H), 5,42 (с, 1H), 3,47 (м, 1H), 1,62 (с, 3H), 0,96 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,88 (с, 3H), 0,46 (с, 9H)	HRMS (B) m/z 369,2277 (M+H) <sup>+</sup>
159: (R)-3-(2-((S)-1-(нафталин-1-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	8,11 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,89 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,74 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,60-7,56 (м, 1H), 7,53-7,49 (м, 1H), 7,46-7,44 (м, 1H), 7,42-7,31 (м, 5H), 7,21-7,18 (м, 2H), 5,52 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 5,44 (дд, J=8,8, 3,8 Гц, 1H), 4,63 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,10 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 1,33 (д, J=7,1 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 411,1823 (M+H) <sup>+</sup>
160: (S)-4-изопропил-3-[2-((S)-1,2,2-триметил-пропиламино)-пиримидин-4-ил]-оксазолидин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,14 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,16 (д, J=5,5 Гц, 1H), 7,00 (шир.с, 1H), 4,73-4,66 (м, 1H), 4,41-4,34 (м, 2H), 3,92 (шир.с, 1H), 2,46 (шир.с, 1H), 1,05 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,91 (д,	HRMS (B) m/z 307,2130 (M+H) <sup>+</sup>

	$J=7,3$ Гц, 3H), 0,87 (с, 9H), 0,77 (д, $J=6,8$ Гц, 3H)	
161: (S)-3-[2-((S)-1-циклопропил-этиламино)-пиримидин-4-ил]-4-изопропил-оксазолидин-2-он	(DMSO- $d_6$ ) 8,13 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,09 (шир.с, 1H), 4,67-4,63 (м, 1H), 4,37 (м, 2H), 3,52-3,43 (м, 1H), 2,46 (шир.с, 1H), 1,19 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,01-0,93 (м, 1H), 0,89 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,77 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,41 (м, 1H), 0,33 (м, 1H), 0,22 (шир.с, 1H), 0,10 (шир.с, 1H)	HRMS (B) $m/z$ 291,1812 (M+H) <sup>+</sup>
162: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-феноксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,13 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 5H), 7,09-7,05 (м, 1H), 6,96-6,90 (м, 4H), 5,06 (кв, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,71-4,67 (м, 1H), 4,37-4,28 (м, 2H), 2,08 (шир.с, 1H), 1,52 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,76 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,67 (д, $J=7,1$ Гц, 3H)	HRMS (B) $m/z$ 419,2081 (M+H) <sup>+</sup>
163: (S)-3-(2-((S)-1-(2,3-дигидробензофуран-5-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-он	8,12 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,17 (с, 1H), 7,04-7,02 (м, 1H), 6,63 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,98 (кв, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,69-4,65 (м, 1H), 4,51-4,47 (м, 2H), 4,36-4,27 (м, 2H), 3,16-3,12 (м, 2H), 2,09 (шир.с, 1H), 1,48 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,75 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,65 (д, $J=7,1$ Гц, 3H)	HRMS (B) $m/z$ 369,1915 (M+H) <sup>+</sup>
164: (S)-3-(2-((S)-1-(4-трет-бутилфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-он	8,12 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,34-7,31 (м, 3H), 7,24-7,21 (м, 2H), 5,02 (кв, $J=7,1$ Гц, 1H), 4,66-4,63 (м, 1H), 4,35-4,25 (м, 2H), 1,95 (шир.с, 1H), 1,50 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,29 (с, 9H), 0,69 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,58 (д, $J=6,9$ Гц, 3H)	HRMS (B) $m/z$ 383,2449 (M+H) <sup>+</sup>
165: (S)-3-[2-((S)-1-циклопропил-этиламино)-пиримидин-4-ил]-5,5-диметил-4-	(DMSO- $d_6$ ) 8,10 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 7,37-7,33 (м, 2H), 7,30-7,24 (м, 3H), 7,15 (шир.с, 1H), 7,00	HRMS (B) $m/z$ 353,1974 (M+H) <sup>+</sup>

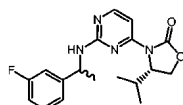
фенил-оксазолидин-2-он	(шир.с, 1H), 5,37 (с, 1H), 2,82 (шир.с, 1H), 1,61 (с, 3H), 1,07 (д, J=6,5 Гц, 3H), 0,89 (с, 3H), 0,65 (шир.с, 1H), 0,17 (шир.с, 1H), 0,00 (шир.с, 1H), -0,23 (шир.с, 1H), -0,65 (шир.с, 1H)	
166: (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(4-метоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	(DMSO-d <sub>6</sub> ) 8,36 (шир.с, 1H), 7,95 (шир.с, 1H), 7,24 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,82 (д, J=9,0 Гц, 2H), 6,05 (шир.с, 1H), 4,77 (шир.с, 1H), 4,54-4,45 (м, 2H), 4,24 (шир.с, 1H), 3,70 (с, 3H), 1,38 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,26-1,22 (м, 1H), 0,66-0,47 (м, 6H)	HRMS (B) m/z 375,1815 (M+H) <sup>+</sup>
167: (R)-5,5-диметил-4-фенил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 3H), 7,35-7,27 (м, 5H), 7,22-7,17 (м, 3H), 5,18 (с, 1H), 4,62-4,57 (м, 1H), 1,51 (с, 3H), 1,19 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 (с, 3H)	HRMS (B) m/z 389,1975 (M+H) <sup>+</sup>
168: (R)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-(нафталин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,82 (д, J=8,1 Гц, 3H), 7,73 (с, 1H), 7,48-7,33 (м, 7H), 7,19 (д, J=7,1 Гц, 2H), 5,07 (с, 1H), 4,74 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 1,32 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,29 (с, 3H), 0,92 (с, 3H)	HRMS (B) m/z 439,2132 (M+H) <sup>+</sup>
169: (R)-3-(2-((S)-1-(4-фтор-3-метоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	δ 8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,41-7,28 (м, 6H), 7,02-6,97 (м, 2H), 6,82 (дд, J=8,2, 4,4, 2,0 Гц, 1H), 5,61 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 4,77 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,65 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=9,1, 4,0 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 1,20 (д, J=7,9 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 409,1677 (M+H) <sup>+</sup>

Пример 170: (4S)-4-изопропил-3-(2-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он



Раствор (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (163 мг, 0,674 ммоль), 2,2,2-трифтор-1-фенилэтанамин (624 мг, 3,56 ммоль, 5,3 экв.) и моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты (321 мг, 1,69 ммоль, 2,5 экв.) в n-BuOH (3 мл) нагревали при 110°C в течение 2 ч и обрабатывали дополнительным количеством моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты (321 мг, 1,69 ммоль, 2,5 экв.), затем нагревали при 110°C в течение 14 ч. После охлаждения, твердую реакционную смесь обрабатывали при помощи MeCN, обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Отфильтрованное вещество концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан, от 0 до 30%) с получением (4S)-4-изопропил-3-(2-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (65 мг) с 25% выходом. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,215 (д, J=6,1 Гц, 0,5H), 8,212 (д, J=6,1 Гц, 0,5H), 7,52 (т, J=7,1 Гц, 2H), 7,46 (дд, J=5,8, 3,8 Гц, 1H), 7,43-7,34 (м, 3H), 5,86 (квд, J=8,2, 4,0 Гц, 1H), 4,83-4,75 (м, 1H), 4,42-4,33 (м, 2H), 2,62 (дтд, J=14, 7,0, 3,8 Гц, 0,5H), 2,28 (шир.с, 0,5H), 1,02 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,91 (д, J=7,1 Гц, 1,5H), 0,88 (д, J=7,11 Гц, 1,5H), 0,73 (д, J=7,1 Гц, 1,5H); HRMS (B) m/z 381,1545 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры 171 и 172.



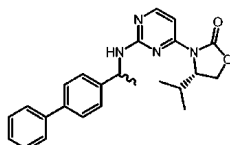
Раствор (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (106 мг, 0,439 ммоль) и 1-(3-фторфенил)этанамин (196 мг, 1,41 ммоль, 3,21 экв.) в DMSO (1 мл) нагревали при 110°C в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (8 мл) и промывали водой (30 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле

(EtOAc/Гептан, от 10 до 50%) давала (S)-3-(2-((R)-1-(3-фторфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он и (S)-3-(2-((S)-1-(3-фторфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он.

Пример 171, первый элюированный продукт (28 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,11 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 2H), 7,16 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,07 (дт,  $J=10, 2,0$  Гц, 1H), 6,92-6,88 (м, 1H), 4,98-4,93 (м, 1H), 4,42 (шир.с, 1H), 4,32 (дд,  $J=9,1, 2,8$  Гц, 1H), 4,26 (т,  $J=8,7$  Гц, 1H), 2,64 (дтд,  $J=14, 7,1, 3,5$  Гц, 1H), 1,50 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 0,98 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,85 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H); HRMS (B)  $m/z$  345,1729 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Пример 172, второй элюированный продукт (22 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,13 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,36 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,29 (дт,  $J=8,1, 6,1$  Гц, 1H), 7,13 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 7,06-7,04 (м, 1H), 6,94-6,87 (м, 1H), 5,03 (кв,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,64 (шир.с, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 1,79 (шир.с, 1H), 1,50 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,70 (шир.с, 3H), 0,58 (шир.с, 3H); HRMS (B)  $m/z$  345,1727 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Примеры 173 и 174.



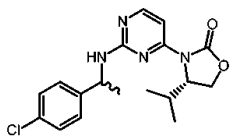
Раствор (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (90 мг, 0,37 ммоль),  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,455 мл, 2,61 ммоль, 7,0 экв.) и 1-(бифенил-4-ил)этанамин гидрохлорида (87 мг, 0,37 ммоль) в DMSO (1 мл) нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (8 мл) и промывали водой (30 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×8 мл).

Объединенные органические вещества сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/Гептан, от 10 до 50%) давала (S)-3-(2-((R)-1-(бифенил-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он и (S)-3-(2-((S)-1-(бифенил-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он.

Пример 173 первый элюированный продукт (17 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,11 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 4H), 7,43-7,28 (м, 6H), 5,01 (кв,  $J=6,8$  Гц, 1H), 4,49 (шир.с, 1H), 4,32 (дд,  $J=9,1, 3,0$  Гц, 1H), 4,26 (т,  $J=8,6$  Гц, 1H), 2,67 (дтд,  $J=14, 7,0, 3,5$  Гц, 1H), 1,55 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H), 1,01 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,86 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H); HRMS (B)  $m/z$  403,2141 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Пример 174 второй элюированный продукт (21 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,14 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,58-7,52 (м, 4H), 7,42-7,28 (м, 6H), 5,06 (кв,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,34-4,25 (м, 2H), 1,79 (шир.с, 1H), 1,55 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,65 (шир.с, 3H), 0,53 (шир.с, 3H); HRMS (B)  $m/z$  403,2139 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Примеры 175 и 176.

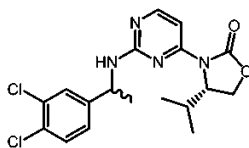


Раствор (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (96 мг, 0,40 ммоль) и 1-(4-хлорфенил)этанамин (204 мг, 1,31 ммоль, 3,3 экв.) в DMSO (1 мл) нагревали при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (8 мл) и промывали водой (30 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические вещества сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/Гептан, от 10 до 50%) давала (S)-3-(2-((R)-1-(4-хлорфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он и (S)-3-(2-((S)-1-(4-хлорфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он.

Пример 175 первый элюированный продукт (32 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,10 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 5H), 4,95 (кв,  $J=6,7$  Гц, 1H), 4,45 (шир.с, 1H), 4,35-4,26 (м, 2H), 2,64 (дтд,  $J=11,0, 7,0, 3,4$  Гц, 1H), 1,50 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,98 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,85 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H); HRMS (B)  $m/z$  361,1430 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Пример 176 второй элюированный продукт (40 мг).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,13 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 5H), 5,00 (кв,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,62 (шир.с, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 1,77 (шир.с, 1H), 1,50 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,59 (шир.с, 3H); HRMS (B)  $m/z$  361,1431 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

Примеры 177 и 178.



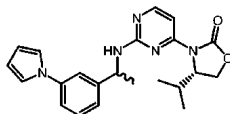
Раствор (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (93 мг, 0,38 ммоль) и 1-(3,4-дихлорфенил)этанамин (73,1 мг, 0,385 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (1 мл) нагревали при 110°C в течение 14

ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (8 мл) и промывали водой (30 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/Гептан, от 10 до 50%) давала (S)-3-(2-((R)-1-(3,4-дихлорфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он и (S)-3-(2-((S)-1-(3,4-дихлорфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он.

Пример 177 первый элюированный продукт (21 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,50 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,6, 2,0 Гц, 1H), 4,94-4,88 (м, 1H), 4,43 (шир.с, 1H), 4,35-4,26 (м, 2H), 2,68-2,60 (м, 1H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,85 (д, J=7,1 Гц, 3H); HRMS (B) m/z 395,1035 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 178 второй элюированный продукт (28 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,15 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,47-7,42 (м, 2H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,1, 2,0 Гц, 1H), 5,01-4,96 (м, 1H), 4,61 (шир.с, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 1,72 (шир.с, 1H), 1,50 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,67 (шир.с, 3H), 0,60 (шир.с, 3H); HRMS (B) m/z 395,1044 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры 179 и 180.

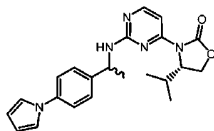


Раствор (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (86 мг, 0,36 ммоль) и 1-(3-(1H-пиррол-1-ил)фенил)этанамин (100 мг, 0,537 ммоль, 1,5 экв.) в DMSO (1 мл) нагревали при 110°C в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (8 мл) и промывали водой (30 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/гептан, от 10 до 50%) давала (S)-3-(2-((R)-1-(3-(1H-пиррол-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он и (S)-3-(2-((S)-1-(3-(1H-пиррол-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он.

Пример 179 первый элюированный продукт (14 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,45 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,39-7,29 (м, 3H), 7,23 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (т, J=2,0 Гц, 2H), 6,25 (т, J=2,1 Гц, 2H), 5,03-4,97 (м, 1H), 4,46 (шир.с, 1H), 4,31-4,20 (м, 2H), 2,64 (дд, J=14, 7,0, 3,8 Гц, 1H), 1,56 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,95 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,84 (д, J=7,0 Гц, 3H); HRMS (B) m/z 392,2092 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 180 второй элюированный продукт (10 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,14 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,42 (шир.с, 1H), 7,38-7,28 (м, 3H), 7,20 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,12 (т, J=2,3 Гц, 2H), 6,25 (т, J=2,0 Гц, 2H), 5,09 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,64 (шир.с, 1H), 4,32-4,23 (м, 2H), 1,84 (шир.с, 1H), 1,55 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,54 (шир.с, 6H); HRMS (B) m/z 392,2090 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры 181 и 182.

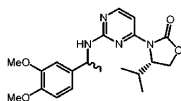


Раствор (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (44 мг, 0,18 ммоль) и 1-(4-(1H-пиррол-1-ил)фенил)этанамин (33,9 мг, 0,182 ммоль, 1 экв.) в DMSO (1 мл) нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (8 мл) и промывали водой (30 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/гептан, от 10 до 50%) давала (S)-3-(2-((R)-1-(4-(1H-пиррол-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он и (S)-3-(2-((S)-1-(4-(1H-пиррол-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он.

Пример 181 первый элюированный продукт (18 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,44-7,39 (м, 4H), 7,35 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,13 (т, J=2,2 Гц, 2H), 6,24 (т, J=2,0 Гц, 2H), 5,02-4,96 (м, 1H), 4,49 (шир.с, 1H), 4,34-4,25 (м, 2H), 2,66 (дд, J=14,0, 7,0, 3,3 Гц, 1H), 1,53 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,00 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,86 (д, J=7,1 Гц, 3H); HRMS (B) m/z 392,2089 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 182 второй элюированный продукт (9 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,39 (с, 4H), 7,35 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,12 (т, J=2,2 Гц, 2H), 6,25 (т, J=2,0 Гц, 2H), 5,05 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,64 (шир.с, 1H), 4,34-4,26 (м, 2H), 1,87 (шир.с, 1H), 1,53 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,57 (шир.с, 3H); HRMS (B) m/z 392,2082 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры 183 и 184



Смесь (4S)-3-(2-((1-(3,4-диметоксифенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-

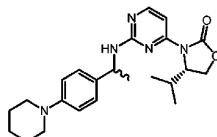


она (пример 118) разделяли на колонке (AS-H 4,6×100 мм) с использованием 30% iPrOH в CO<sub>2</sub> с получением (S)-3-(2-((R)-1-(3,4-диметоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилноксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(3,4-диметоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилноксазолидин-2-она.

Пример 183 первый элюированный продукт (13 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,97 (шир.д, J=1,5 Гц, 1H), 6,92-6,88 (м, 2H), 4,96 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,61-4,55 (м, 1H), 4,35-4,28 (м, 2H), 3,803 (с, 3H), 3,800 (с, 3H), 2,63 (дтд, J=14, 7,0, 3,5 Гц, 1H), 1,51 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,86 (д, J=7,1 Гц, 3H); HRMS (B) m/z 387,2031 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 184 второй элюированный продукт (10 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,94 (шир.д, J=1,1 Гц, 1H), 6,89-6,84 (м, 2H), 4,99 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,67-4,63 (м, 1H), 4,36-4,26 (м, 2H), 3,79 (с, 6H), 2,01 (шир.с, 1H), 1,51(д, J=7,1 Гц, 3H), 0,71 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,63 (д, J=7,0 Гц, 3H); HRMS (B) m/z 387,2029 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры 185 и 186.

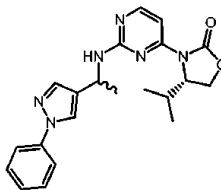


Раствор (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилноксазолидин-2-она (93 мг, 0,38 ммоль) и 1-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)этанамин (410 мг, 2,01 ммоль, 5,2 эквивалентов) в DMSO (1 мл) нагревали при 110°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (8 мл) и промывали водой (30 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/гептан, от 10 до 100%) давала (4S)-4-изопропил-3-(2-((1-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)ноксазолидин-2-он (57 мг) с 36% выходом. Смесь (4S)-4-изопропил-3-(2-((1-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)ноксазолидин-2-она разделяли на колонке (AD-H 4,6×100 мм) с использованием 5-55% MeOH с 0,2% Et<sub>2</sub>NH в CO<sub>2</sub> с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)ноксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)ноксазолидин-2-она.

Пример 185 первый элюированный продукт (16 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,24-7,20 (м, 2H), 6,94-6,91 (м, 2H), 4,93 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,58-4,54 (м, 1H), 4,34-4,27 (м, 2H), 3,11-3,08 (м, 4H), 2,63 (дтд, J=14, 7,1, 3,5 Гц, 1H), 1,73-1,67 (м, 4H), 1,60-1,54 (м, 2H), 1,49 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,98 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,86 (д, J=7,1 Гц, 3H); HRMS (B) m/z 410,2555 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 186 второй элюированный продукт (16 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,31 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,20-7,16 (м, 2H), 6,93-6,89 (м, 2H), 4,98 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,69-4,65 (м, 1H), 4,36-4,26 (м, 2H), 3,10-3,07 (м, 4H), 2,07 (шир.с, 1H), 1,73-1,67 (м, J=4H), 1,60-1,54 (м, 2H), 1,48 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,75 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,63 (д, J=7,1 Гц, 3H); HRMS (B) m/z 410,2556 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры 187 и 188.

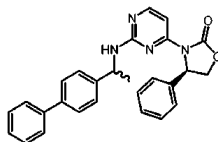


Раствор (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилноксазолидин-2-она (96 мг, 0,40 ммоль) и 1-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)этанамин (387 мг, 2,97 ммоль, 5,2 эквивалентов) в DMSO (1,5 мл) нагревали при 110°C в течение 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (8 мл) и промывали водой (30 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/Гептан, от 20 до 80%) давала (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)ноксазолидин-2-он и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)ноксазолидин-2-он.

Пример 187 первый элюированный продукт (13 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,70-7,66 (м, 3H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,37 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 5,20 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,75 (дт, J=7,7, 4,0 Гц, 1H), 4,40-4,33 (м, 2H), 2,61 (дтд, J=11, 7,0, 3,6 Гц, 1H), 1,60 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,96 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,87 (д, J=6,9 Гц, 3H); HRMS (B) m/z 393,2029 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 188 второй элюированный продукт (11 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,68-7,62 (м, 3H), 7,48-7,43 (м, 2H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 5,19 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,74 (дт, J=8,5, 3,6 Гц, 1H), 4,38-4,29 (м, 2H), 2,37-2,33 (м, 1H), 1,60 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,79 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,73 (с, J=7,1 Гц, 3H); HRMS (B) m/z 393,2039 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры 189 и 190.

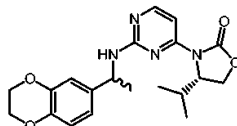


Раствор (R)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-она (97 мг, 0,35 ммоль), 1-(бифенил-4-ил)этанамин гидрохлорида (304 мг, 1,30 ммоль, 3,7 экв.) и  $iPr_2NEt$  (0,307 мл, 1,76 ммоль, 5,0 экв.) в DMSO (1 мл) нагревали при 110°C в течение 1½ ч и при 130°C в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (8 мл) и промывали водой (30 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические вещества сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/Гептан, от 10 до 50%) давала (R)-3-(2-((R)-1-(бифенил-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он и (R)-3-(2-((S)-1-(бифенил-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он.

Пример 189 первый элюированный продукт (12 мг).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,10 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,58-7,55 (м, 2H), 7,44-7,37 (м, 6H), 7,33-7,28 (м, 1H), 7,24-7,14 (м, 6H), 5,84 (дд,  $J=8,6, 3,5$  Гц, 1H), 4,94 (кв,  $J=6,7$  Гц, 1H), 4,81 (т,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,22 (дд,  $J=8,8, 3,8$  Гц, 1H), 1,49 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H); HRMS (B)  $m/z$  437,1981 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 190 второй элюированный продукт (11 мг).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,10 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,60-7,54 (м, 4H), 7,44-7,28 (м, 11H), 5,60 (дд,  $J=8,6, 4,0$  Гц, 1H), 4,77-4,69 (м, 2H), 4,19 (дд,  $J=8,6, 4,0$  Гц, 1H), 1,25 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H); HRMS (B)  $m/z$  437,1971 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры 191 и 192.

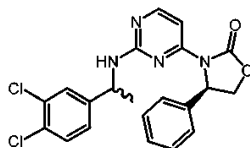


(4S)-3-(2-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (пример 130, 52 мг) разделяли на колонке (IA 4,6×100 мм) с использованием 40%  $iPrOH$  в  $CO_2$  с получением (S)-3-(2-((R)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она.

Пример 191 первый элюированный продукт (7 мг).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,10 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,33-7,31 (м, 1H), 6,82-6,74 (м, 3H), 4,88 (кв,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,58-4,53 (м, 1H), 4,34-4,28 (м, 2H), 4,21-4,18 (м, 4H), 2,63 (тд,  $J=7,1, 3,5$  Гц, 1H), 1,47 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,99 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,86 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H); HRMS (B)  $m/z$  385,1875 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 192 второй элюированный продукт (19 мг).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,12 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,33-7,31 (м, 1H), 6,78-6,72 (м, 3H), 4,93 (кв,  $J=6,7$  Гц, 1H), 4,68-4,64 (м, 1H), 4,36-4,27 (м, 2H), 2,08 (шир.с, 1H), 1,47 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,76 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,65 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H); HRMS (B)  $m/z$  385,1873 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры 193 и 194.



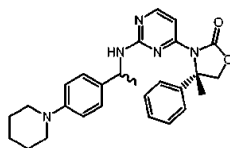
Раствор (R)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-она (83 мг, 0,30 ммоль) и 1-(3,4-дихлорфенил)этанамин (260 мг, 1,37 ммоль, 4,5 экв.) в DMSO (1,5 мл) нагревали при 110°C в течение 1½ ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (8 мл) и промывали водой (30 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические вещества сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/гептан, от 0 до 40%) давала (R)-3-(2-((R)-1-(3,4-дихлорфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он и (R)-3-(2-((S)-1-(3,4-дихлорфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он.

Пример 193 первый элюированный продукт (13 мг).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,11 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,44-7,38 (м, 5H), 7,35-7,31 (м, 1H), 7,27-7,25 (м, 2H), 7,18 (дд,  $J=8,3, 2,3$  Гц, 1H), 5,53 (дд,  $J=8,8, 3,8$  Гц, 1H), 4,76 (т,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,59-4,53 (м, 1H), 4,18 (дд,  $J=8,8, 4,3$  Гц, 1H), 1,22 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H); HRMS (B)  $m/z$  429,0899 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 194 второй элюированный продукт (26 мг).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,13 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,41 (д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 7,25-7,18 (м, 5H), 7,09-7,06 (м, 2H), 6,95-6,93 (м, 1H), 5,78 (дд,  $J=8,6, 3,5$  Гц, 1H), 4,89 (кв,  $J=6,7$  Гц, 1H), 4,79 (т,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,18 (дд,  $J=8,8, 3,8$  Гц, 1H), 1,42 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H);

HRMS (B)  $m/z$  429,0887 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры 195 и 196.

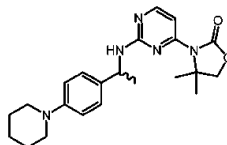


(4S)-4-метил-4-фенил-3-(2-(1-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (пример 141, 51 мг) разделяли на колонке (IA 4,6×100 мм) с использованием 45% MeOH в CO<sub>2</sub> с получением (S)-4-метил-4-фенил-3-(2-((S)-1-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-метил-4-фенил-3-(2-((R)-1-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она.

Пример 195 первый элюированный продукт (21,6 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,13 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36-7,33 (м, 4H), 7,32-7,26 (м, 1H), 6,88-6,82 (шир.м, 4H), 5,01 (шир.с, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,16-3,13 (м, 4H), 2,20 (с, 3H), 1,76-1,57 (шир.м, 6H), 1,37 (д, J=6,7 Гц, 3H); HRMS (B)  $m/z$  458,2558 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 196 второй элюированный продукт (20,6 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,50-7,27 (м, 6H), 7,05 (д, J=8,6 Гц, 2H), 6,96-6,92 (шир.м, 2H), 5,27 (шир.с, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,21-3,13 (м, 4H), 1,78-1,76 (шир.м, 7H), 1,63-1,57 (шир.м, 2H), 1,07 (д, J=6,1 Гц, 3H); HRMS (B)  $m/z$  458,2559 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры 197 и 198.

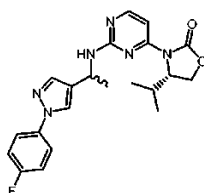


4,4-диметил-3-(2-(1-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (пример 183, 70 мг) разделяли на колонке (IA 4,6×100 мм) с использованием 40% MeOH в CO<sub>2</sub> с получением (S)-4,4-диметил-3-(2-(1-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (R)-4,4-диметил-3-(2-(1-(4-(пиперидин-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она.

Пример 197 первый элюированный продукт (23,8 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (шир.д, J=5,8 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 3H), 6,93 (шир.д, J=7,7 Гц, 2H), 5,44 (шир.с, 1H), 4,97 (шир.с, 1H), 4,05-3,99 (м, 2H), 3,15-3,12 (м, 4H), 1,77-1,70 (м, 8H), 1,61-1,54 (м, 5H), 1,32 (шир.с, 2H); HRMS (B)  $m/z$  396,2413 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 198 второй элюированный продукт (22,3 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (шир.д, J=5,5 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 3H), 6,94 (шир.д, J=7,5 Гц, 2H), 5,48 (шир.с, 1H), 4,97 (шир.с, 1H), 4,05-3,99 (м, 2H), 3,15-3,12 (м, 4H), 1,77-1,70 (м, 8H), 1,61-1,54 (м, 5H), 1,31 (шир.с, 2H); HRMS (B)  $m/z$  396,2410 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры 199 и 200.

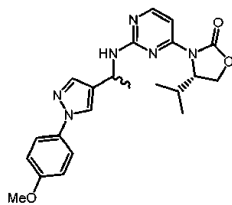


Раствор (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (98 мг, 0,41 ммоль), 1-(1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил)этанамин гидрохлорида (502 мг, 2,08 ммоль, 5,1 экв.) и iPr<sub>2</sub>NEt (0,637 мл, 3,65 ммоль, 9,0 экв.) в DMSO (1,5 мл) нагревали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (8 мл) и промывали водой (30 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/гептан, от 20 до 80%) давала (S)-3-(2-((R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он и (S)-3-(2-((S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он.

Пример 199 первый элюированный продукт (49 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,71-7,67 (м, 3H), 7,37 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 5,20 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 4,74 (дт, J=7,6, 3,8 Гц, 1H), 4,40-4,34 (м, 2H), 2,60 (дтд, J=14, 7,0, 3,5 Гц, 1H), 1,59 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,96 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,87 (д, J=7,1 Гц, 3H); HRMS (B)  $m/z$  411,1943 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 200 второй элюированный продукт (27 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,69-7,66 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,37 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 5,19 (кв, J=6,7 Гц, 1H), 4,73 (дт, J=8,1, 3,5 Гц, 1H), 4,39-4,30 (м, 2H), 2,38-2,31 (м, 1H), 1,59 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,79 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,73 (д, J=7,0 Гц, 3H); HRMS (B)  $m/z$  411,1937 (M+H)<sup>+</sup>.

Примеры 201 и 202.

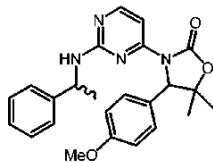


Раствор (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (93 мг, 0,38 ммоль), 1-(1-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-4-ил)этанамин гидрохлорида (514 мг, 2,03 ммоль, 5,3 экв.) и  $iPr_2NEt$  (0,605 мл, 3,46 ммоль, 9,0 экв.) в DMSO (1,5 мл) нагревали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (8 мл) и промывали водой (30 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×8 мл). Объединенные органические вещества сушили над  $Na_2SO_4$ , фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/Гептан, от 10 до 70%) давала (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(1-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(1-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он.

Пример 201 первый элюированный продукт (17 мг).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,15 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,58-7,54 (м, 2H), 7,37 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,03-6,99 (м, 2H), 5,19 (кв,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,75 (дт,  $J=7,7$ , 4,0 Гц, 1H), 4,40-4,33 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,61 (дтд,  $J=14$ , 7,1, 3,5 Гц, 1H), 1,59 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,96 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,87 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H); HRMS (B)  $m/z$  423,2138 (M+H) $^+$ .

Пример 202 второй элюированный продукт (18 мг).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,16 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,58-7,53 (м, 3H), 7,37 (д,  $J=5,9$  Гц, 1H), 7,03-6,99 (м, 2H), 5,18 (кв,  $J=6,7$  Гц, 1H), 4,76-4,72 (м, 1H), 4,39-4,30 (м, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,31 (шир.с, 1H), 1,59 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,80 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,73 (д,  $J=7,1$  Гц, 3H); HRMS (B)  $m/z$  423,214 (M+H) $^+$ .

Примеры 203 и 204.

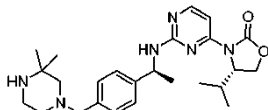


4-(4-метоксифенил)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (пример 54, 62 мг) разделяли на колонке (AD-H 4,6×100 мм) с 30% MeOH, модифицированном 0,2% раствором  $Et_2NH$  в  $CO_2$  с получением (S)-4-(4-метоксифенил)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (R)-4-(4-метоксифенил)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она.

Пример 203 первый элюированный продукт (22 мг).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,12 (шир.д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 7,53 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,37-7,24 (м, 5H), 7,08-7,05 (м, 2H), 6,92-6,89 (м, 2H), 5,47 (шир.с, 1H), 5,02 (шир.с, 1H), 4,66 (шир.с, 1H), 3,83 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,28 (шир.д,  $J=6,6$  Гц, 3H), 1,01 (с, 3H); HRMS (B)  $m/z$  419,208 (M+H) $^+$ .

Пример 204 второй элюированный продукт (22,2 мг).  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8,11 (шир.д,  $J=6,1$  Гц, 1H), 7,55 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,28-7,22 (м, 3H), 7,08 (шир.с, 2H), 7,01 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 6,79 (д,  $J=8,6$  Гц, 2H), 5,40 (шир.с, 1H), 5,30 (с, 1H), 4,83 (шир.с, 1H), 3,78 (с, 3H), 1,66 (с, 3H), 1,51 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H), 1,04 (с, 2H); HRMS (B)  $m/z$  419,2083 (M+H) $^+$ .

Пример 205.

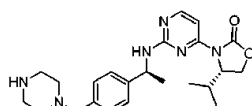


К раствору трет-бутил 4-(4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензил)-2,2-диметилпиперазин-1-карбоксилата (78 мг, 0,14 ммоль) в DCM (1 мл) медленно добавляли TFA (1 мл, 12 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали и разбавляли при помощи DCM (10 мл). Раствор перемешивали с 3 экв. МР-карбонатной смолы (3,28 ммоль/г, Biotage) в течение 1 ч при комнатной температуре. Смолу удаляли при помощи фильтрации и промывали (2×5 мл) при помощи DCM. Фильтрат концентрировали и очищали при помощи ВЭЖХ с получением (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((3,3-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она в виде белого твердого вещества (23 мг, 36% выход).

$^1H$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,07 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,30 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 4H), 5,00 (кв,  $J=6,9$  Гц, 1H), 4,62 (шир.с, 1H), 4,36-4,16 (м, 2H), 3,36 (с, 2H), 2,81 (шир.т,  $J=5,1$  Гц, 2H), 2,30 (шир.с, 2H), 2,10 (шир.с, 2H), 1,82 (шир.с, 1H), 1,45 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 1,08 (с, 6H), 0,67 (шир.с, 3H), 0,52 (шир.с, 3H);

HRMS (B)  $m/z$  453,2969 (M+H)<sup>+</sup>.

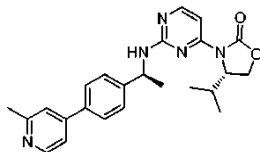
Пример 206.



Смесь бензил 4-(4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (190 мг, 0,34 ммоль) и 10% Pd-C (40 мг, 0,038 ммоль) в этаноле (3,4 мл) перемешивали под давлением водорода 1 атмосфера в течение 3 ч. Смесь фильтровали и концентрировали с получением (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(пиперазин-1-илметил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она в виде белого твердого вещества (97 мг, 67,2% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,08 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 4H), 5,01 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,37-4,14 (м, 2H), 3,44 (с, 2H), 2,78 (т, J=5,0 Гц, 4H), 2,39 (шир.с, 4H), 1,89 (шир.с, 1H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,52 (шир.с, 3H); HRMS (B)  $m/z$  425,2662 (M+H)<sup>+</sup>.

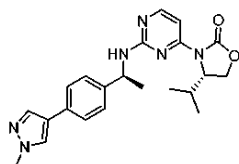
Пример 207.



В сосуд с микроволновым нагревом объемом 5 мл добавляли раствор (S)-3-(2-(((S)-1-(4-(2-бромфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (86 мг, 0,21 ммоль), пиридин-4-илбороновой кислоты (26 мг, 0,21 ммоль), бикарбоната натрия (0,21 мл, 0,42 ммоль) 2 М раствор в диоксане (1 мл) барботированный N<sub>2</sub> в течение 3 мин, затем Cl<sub>2</sub>Pd(dppf)·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 мг, 0,021 ммоль). Накрытую крышкой пробирку нагревали до 100°C в течение 16 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3×10 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc в гептане, от 12 до 100%) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(2-ил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она в виде белого твердого вещества (27 мг, 30,5% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,35 (д, J=5,4 Гц, 1H), 8,08 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,64-7,60 (м, 2H), 7,49 (шир.д, J=1,8 Гц, 1H), 7,43-7,39 (м, 3H), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,02 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,55 (шир.с, 1H), 4,27-4,18 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,65 (шир.с, 1H), 1,49 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,55 (шир.с, 3H), 0,43 (шир.с, 3H); HRMS (B)  $m/z$  418,2227 (M+H)<sup>+</sup>.

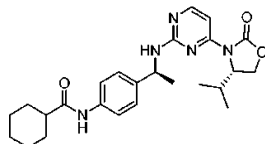
Пример 208.



К раствору трет-бутил 4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил((S)-1-(4-(1-метил-1H-пирозол-4-ил) фенил) этил) карбамата (45 мг, 0,09 ммоль) в DCM (1 мл) медленно добавляли TFA (1 мл, 12 ммоль) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали и разбавляли при помощи DCM (10 мл). Раствор промывали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным соевым раствором. После разделения водную фазу экстрагировали при помощи DCM (3×10 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали с получением (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(1-метил-1H-пирозол-4-ил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она в виде белого твердого вещества (35 мг, 97% выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,09 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,72 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,45-7,41 (м, 2H), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,25 (д, J=7,9 Гц, 2H), 4,97 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,58 (шир.с, 1H), 4,30-4,21 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 1,66 (шир.с, 1H), 1,48 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,60 (шир.с, 3H), 0,48 (шир.с, 3H); HRMS (B)  $m/z$  407,2179 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 209.

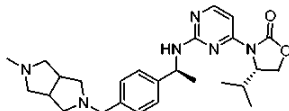


Следуя описанной выше процедуре для соединения примера 208 N-(4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-

оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)фенил)циклогексанкарбоксамид получали в виде белого твердого вещества (45 мг, 92% выход) из трет-бутил (S)-1-(4-(циклогексанкарбоксамидо)фенил)этил(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)карбамата.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,08 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,47-7,41 (м, 2H), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,23-7,16 (м, 2H), 4,95 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,60 (шир.с, 1H), 4,32-4,19 (м, 2H), 2,30 (тт, J=11,8, 3,3 Гц, 1H), 1,89-1,72 (м, 4H), 1,72-1,63 (м, 1H), 1,54-1,39 (м, 5H), 1,39-1,14 (м, 4H), 0,67 (шир.с, 3H), 0,54 (шир.с, 3H); HRMS (B) m/z 452,2636 (M+H) $^+$ .

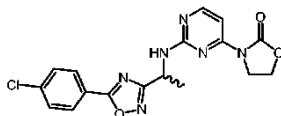
Пример 210.



К раствору 4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензальдегида (35 мг, 0,1 ммоль) и 2-метилоктагидропирроло[3,4-с]пиррола (14 мг, 0,11 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли уксусную кислоту (7,2 мг, 0,12 ммоль) и 5-этил-2-метилпиридин борановый комплекс (14 мг, 0,1 ммоль, sigma aldrich). Раствор перемешивали при 50°C в течение 4 ч, затем добавляли 5 капель воды. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 ч, затем разбавляли при помощи EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали при помощи ВЭЖХ с получением (4S)-4-изопропил-3-(2-(((1S)-1-(4-((5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она в виде белого твердого вещества (10 мг, 21,7% выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,07 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,29 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,25-7,20 (м, 4H), 5,00 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,31-4,23 (м, 2H), 3,55-3,48 (м, 2H), 2,68 (дп, J=13,6, 4,3, 3,7 Гц, 2H), 2,64-2,48 (м, 4H), 2,36-2,29 (м, 4H), 2,28 (с, 4H), 1,84 (шир.с, 1H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,52 (шир.с, 3H); HRMS (B) m/z 465,2975 (M+H) $^+$ .

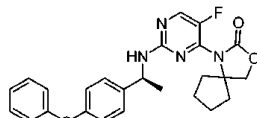
Пример 211.



Раствор 3-(2-фторпиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (89,1 мг, 0,487 ммоль), 1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этанамин (115,9 мг, 0,518 ммоль, 1,06 экв.) и DIPEA (0,20 мл, 1,1 ммоль, 2,4 эквивалентов) в DMSO (1,5 мл) нагревали при 110°C в течение 100 мин. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (8 мл) и промывали водой (30 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3x8 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, от 0 до 5%) давала 3-(2-(1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (18,2 мг, белое твердое вещество) с 10,3% выходом.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,21 (шир.с, 1H), 8,00-7,97 (м, 2H), 7,65-7,61 (м, 2H), 7,30 (шир.с, 1H), 5,28 (шир.с, 1H), 4,44-4,38 (шир.м, 2H), 4,14-4,08 (м, 1H), 3,99 (шир.с, 0,5H), 3,75 (шир.с, 0,5H), 1,64 (д, J=7,0 Гц, 3H); HRMS (B) m/z 387,0962 (M+H) $^+$ .

Пример 212.



Раствор (S)-1-(4-феноксифенил)этанамин гидрохлорида (281 мг, 1,125 ммоль), 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (103 мг, 0,379 ммоль) и DIPEA (0,331 мл, 1,896 ммоль) в DMSO нагревали до 110°C в течение 1 ч. ЖХМС показывал небольшое количество продукта. Нагревали еще в течение 16 ч. ЖХМС еще показывал присутствие исходного вещества. Добавляли дополнительно 5 экв. DIPEA и 1 экв. KF. Нагревали до 110°C в течение 2 ч. ЖХМС показывал продукт. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (8 мл) и промывали водой (30 мл). После разделения водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc (3x8 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очищали при помощи колоночной хроматографии (10%-50% EtOAc/гептан) с получением (S)-1-(5-фтор-2-(1-(4-феноксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-3-окса-1-азаспиро[4,4]нонан-2-она (62 мг, 0,138 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) 8,25 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,34 (ддд, J=8,7, 4,9, 2,3 Гц, 4H), 7,16-7,04 (м, 1H), 7,02-6,90 (м, 4H), 4,96 (кв., J=7,0 Гц, 1H), 4,30-4,25 (м, 2H), 2,38 (дт, J=13,1, 8,4 Гц, 1H), 2,02 (шир.с, 1H), 1,80 (ддд, J=12,7, 7,3, 4,2 Гц, 1H), 1,71-1,63 (шир.м, 2H), 1,61-1,49 (м, 3H), 1,53 (д, J=7,0 Гц, 3H);

HRMS (B) (M+H) 449,1984. Вычислено (M+H) 449,1989.

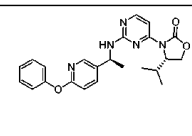
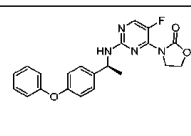
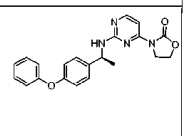
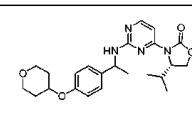
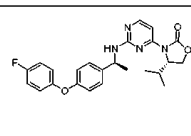
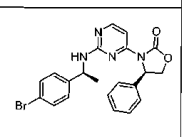
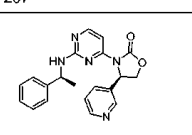
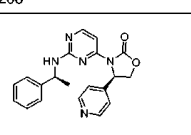
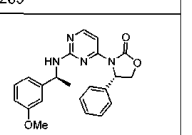
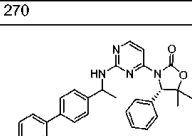
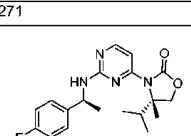
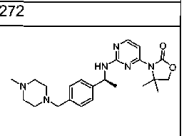
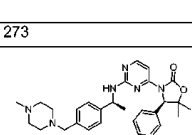
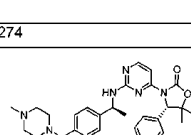
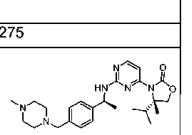
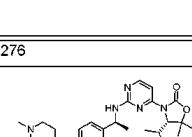
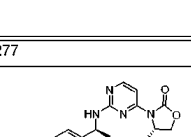
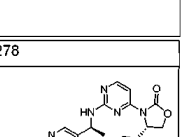
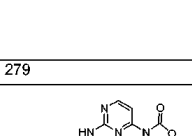
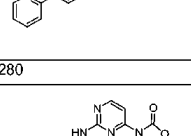
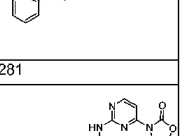
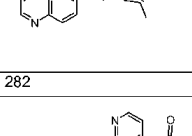
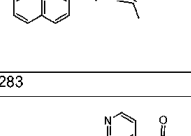
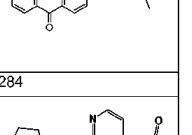
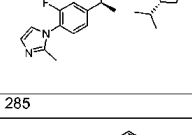
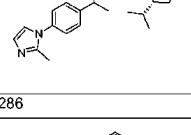
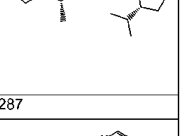
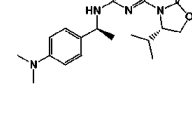
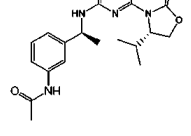
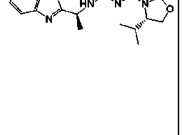
Соединения в табл. 7 получали с использованием способов, аналогичных тем, которые описаны для получения соединений примеров 1, 113, 211 и 212.

Таблица 7

213	214:	215
216	217	218
219	220	221
222	223	224
225	226	227
228	229	230
231	232	233

234	235	236
237	238	239
240	241	242
243	244	245
246	247	248
249	250	251
252	253	254
255	256	257
258	259	260



261	262	263
		
264	265	266
		
267	268	269
		
270	271	272
		
273	274	275
		
276	277	278
		
279	280	281
		
282	283	284
		
285	286	287
		
288	289	290
		

291	292	293
294	295	296
297	298	299
300	301	302
303	304	305
306	307	308
309	310	311
312		

Таблица 8. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и ЖХМС сигнал для каждого соединения, перечисленного в табл. 7

Пример: название	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) $\delta$ м.д. (другие растворители описаны)	ЖХМС
213: (S)-3-(2-(циклогексилметил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	8,08 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 4,80-4,76 (м, 1H), 4,42-	HRMS (B) $m/z$ 319,2132
214: (R)-3-(2-(((S)-1-(4-(бромфенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	4,37 (м, 2H), 3,24 (дд, $J=13, 6,3$ Гц, 1H), 3,10 (дт, $J=13, 6,8$ Гц, 1H), 2,68-2,60 (м, 1H), 1,82-1,56 (м, 7H), 1,31-1,18 (м, 4H), 0,98 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,87 (д, $J=7,0$ Гц, 3H)	(M+H) <sup>+</sup>
215: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-(5,6-дигидро-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиразин-7(8H)-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	8,46 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,85-7,73 (м, 5H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,64 (дд, $J=7,1, 1,8$ Гц, 2H), 7,58-7,52 (м, 2H), 5,92 (дд, $J=8,6, 4,0$ Гц, 1H), 5,13 (т, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,98 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,55 (дд, $J=8,7, 4,0$ Гц, 1H), 1,58 (д, $J=7,0$ Гц, 3H)	HRMS (B) $m/z$ 439,0762 M <sup>+</sup>
216: (S)-3-(2-(((S)-1-(3-фтор-4-((3,3,4-триметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	8,38 (с, 1H), 8,07 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,28 (с, 4H), 5,03 (кв, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,31-4,23 (м, 2H), 4,08 (т, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,78-3,69 (м, 4H), 2,89 (тд, $J=5,4, 2,1$ Гц, 2H), 1,80 (шир.с, 1H), 1,46 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 0,53 (шир.с, 3H)	HRMS (B) $m/z$ 463,2567 (M+H) <sup>+</sup>
217: (S)-3-(2-(((S)-1-(3-фтор-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	8,04 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,36-7,15 (м, 2H), 7,02 (дд, $J=7,9, 1,8$ Гц, 1H), 6,94 (дд, $J=11,0, 1,8$ Гц, 1H), 4,95 (кв, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,58 (шир.с, 1H), 4,32-4,11 (м, 2H), 3,38 (шир.с, 2H), 2,46 (шир т, $J=4,9$ Гц, 2H), 2,32 (шир.с, 2H), 2,14 (шир.с, 2H), 2,10 (с, 3H), 1,73 (шир.с, 1H), 1,40 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,95 (с, 3H), 0,95 (с, 3H), 0,63 (шир.с, 3H), 0,49 (шир.с, 3H)	HRMS (B) $m/z$ 485,3107 (M+H) <sup>+</sup>
217: (S)-3-(2-(((S)-1-(3-фтор-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	8,09 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,41-7,20 (м, 2H), 7,11 (дд, $J=7,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,04 (дд, $J=11,0, 1,8$ Гц, 1H), 5,01 (кв, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H),	HRMS (B) $m/z$ 457,2699 (M+H) <sup>+</sup>

изопропилоксазолидин-2-он	4,36-4,16 (м, 2Н), 3,57 (с, 2Н), 2,82 (шир.с, 4Н), 2,60 (шир.с, 4Н), 2,51 (с, 3Н), 1,83 (шир.с, 1Н), 1,45 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,69 (с, 3Н), 0,54 (с, 3Н)	
218: (4S)-3-(2-((1S)-1-(4-((3,5-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	8,07 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,28-7,19 (м, 4Н), 5,01 (кв, J=7,0 Гц, 1Н), 4,63 (шир.с, 1Н), 4,34-4,18 (м, 2Н), 3,46-3,39 (м, 2Н), 2,89-2,76 (м, 2Н), 2,76-2,67 (м, 2Н), 1,82 (шир.с, 1Н), 1,59 (т, J=10,9 Гц, 2Н), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,98 (с, 3Н), 0,96 (с, 3Н), 0,68 (шир.с, 3Н), 0,52 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 453,2971 (M+H) <sup>+</sup>
219: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-((4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,07 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,30 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,28-7,24 (м, 4Н), 5,02 (кв, J=7,0 Гц, 1Н), 4,63 (шир.с, 1Н), 4,35-4,22 (м, 2Н), 3,67-3,59 (м, 2Н), 3,09-3,07 (м, 2Н), 2,99 (дд, J=6,2, 3,5 Гц, 2Н), 2,79-2,77 (м, 2Н), 2,72 (т, J=6,0 Гц, 2Н), 2,63 (с, 3Н), 1,93-1,87 (м, 3Н), 1,80 (шир.с, 1Н), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,69 (шир.с, 3Н), 0,54 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 453,2968 (M+H) <sup>+</sup>
220: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(трет-бутил)пиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	8,07 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,24 (кв, J=8,2 Гц, 4Н), 5,01 (кв, J=6,9 Гц, 1Н), 4,63 (шир.с, 1Н), 4,31-4,24 (м, 2Н), 3,49-3,42 (м, 2Н), 2,60 (шир.с, 4Н), 2,46 (шир.с, 4Н), 1,76 (шир.с, 1Н), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,03 (с, 9Н), 0,69 (с, 3Н), 0,53 (с, 3Н)	HRMS (B) m/z 481,3283 (M+H) <sup>+</sup>
221: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-((3,3,4-триметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,26-7,18 (м, 4Н), 5,01 (кв, J=7,0 Гц, 1Н), 4,63 (шир.с, 1Н), 4,31-4,24 (м, 2Н), 3,37 (с, 2Н), 2,54 (шир.т, J=5,0 Гц, 2Н),	HRMS (B) m/z 467,3127 (M+H) <sup>+</sup>

	2,38 (шир.с, 2Н), 2,17 (с, 3Н), 2,14 (шир.с, 2Н), 1,85 (шир.с, 1Н), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,01 (с, 6Н), 0,68 (шир.с, 3Н), 0,53 (шир.с, 3Н)	
222: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,07 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,24 (кв, J=8,3 Гц, 4Н), 5,01 (кв, J=7,0 Гц, 1Н), 4,63 (шир.с, 1Н), 4,31-4,24 (м, 2Н), 3,46 (с, 2Н), 2,63-2,44 (м, 9Н), 1,84 (шир.с, 1Н), 1,45 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 1,02 (д, J=6,5 Гц, 6Н), 0,68 (шир.с, 3Н), 0,53 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 467,3120 (M+H) <sup>+</sup>
223: (4S)-3-(2-(((1S)-1-(4-(3,4-диметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-он	8,07 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,23 (кв, J=8,1 Гц, 4Н), 5,01 (кв, J=7,0 Гц, 1Н), 4,63 (шир.с, 1Н), 4,35-4,20 (м, 2Н), 3,51-3,35 (м, 2Н), 2,82-2,61 (м, 3Н), 2,36-2,24 (м, 1Н), 2,23 (с, 3Н), 2,20-2,00 (м, 2Н), 1,89-1,80 (м, 2Н), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,99 (д, J=6,3 Гц, 3Н), 0,68 (шир.с, 3Н), 0,52 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 453,2960 (M+H) <sup>+</sup>
224: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(4-дифторпиперидин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,31 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,25 (кв, J=8,2 Гц, 4Н), 5,02 (кв, J=7,0 Гц, 1Н), 4,63 (шир.с, 1Н), 4,32-4,24 (м, 2Н), 3,51 (с, 2Н), 2,52 (шир.т, J=5,8 Гц, 4Н), 1,98-1,87 (м, 4Н), 1,81 (шир.с, 1Н), 1,46 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,68 (шир.с, 3Н), 0,52 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 460,2514 (M+H) <sup>+</sup>
225: 2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)-N-(4-(2,2,2-трифторэтоксид)циклогексил)бензамид	8,09 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,58 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,20 (дд, J=7,9, 1,6 Гц, 1Н), 7,13 (дд, J=12,1, 1,7 Гц, 1Н), 5,03 (кв, J=7,0 Гц, 1Н), 4,61 (шир.с, 1Н), 4,31-4,24 (м, 2Н), 3,97-3,80 (м, 3Н), 3,65 (дт,	HRMS (B) m/z 568,2549 (M+H) <sup>+</sup>

	J=4,7, 2,3 Гц, 1Н), 1,90 (дт, J=12,5, 4,0 Гц, 2Н), 1,72-1,58 (м, 6Н), 1,47 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,68 (шир.с, 3Н), 0,56 (шир.с, 3Н)	
226: 2-фтор-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)бензамид	8,09 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 7,58 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,20 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1Н), 7,13 (дд, J=12,0, 1,7 Гц, 1Н), 5,03 (кв, J=7,0 Гц, 1Н), 4,61 (шир.с, 1Н), 4,31-4,25 (м, 2Н), 3,89 (дт, J=9,4, 4,7 Гц, 1Н), 1,95-1,82 (м, 2Н), 1,75-1,49 (м, 7Н), 1,47 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,21 (с, 3Н), 0,68 (шир.с, 3Н), 0,56 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 500,2589 (M+H) <sup>+</sup>
227: (4S)-3-(2-(((1S)-1-(3-фтор-4-(гексагидропирроло[1,2-a]пиразин-2(1H)-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилноксазолидин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,29 (т, J=7,7 Гц, 1Н), 7,10 (дд, J=7,9, 1,8 Гц, 1Н), 7,03 (дд, J=11,0, 1,8 Гц, 1Н), 5,00 (кв, J=7,0 Гц, 1Н), 4,63 (шир.с, 1Н), 4,31-4,24 (м, 2Н), 3,62-3,53 (м, 2Н), 2,98-2,91 (м, 3Н), 2,80-2,75 (м, 1Н), 2,34-2,18 (м, 2Н), 2,18-2,01 (м, 2Н), 1,90 (т, J=10,4 Гц, 1Н), 1,83-1,65 (м, 4Н), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,36-1,27 (м, 1Н), 0,68 (шир.с, 3Н), 0,54 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 483,2878 (M+H) <sup>+</sup>
228: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-циклопропилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилноксазолидин-2-он	8,07 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,23 (кв, J=8,0 Гц, 4Н), 5,01 (кв, J=7,0 Гц, 1Н), 4,62 (шир.с, 1Н), 4,35-4,19 (м, 2Н), 3,45 (с, 2Н), 2,62 (шир.с, 4Н), 2,41 (шир.с, 4Н), 1,79 (шир.с, 1Н), 1,65-1,56 (м, 1Н), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,67 (шир.с, 3Н), 0,52 (шир.с, 3Н), 0,45-0,38 (м, 2Н), 0,38-0,29 (м, 2Н)	HRMS (B) m/z 465,2975 (M+H) <sup>+</sup>
229: (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-	8,08 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,70 (д, J=7,2 Гц, 1Н),	HRMS (B) m/z

циклобутилпиперазин-1-ил) метил) фенил) этиламино) пириимидин-4-ил)-4-изопропил оксазолидин-2-он	7,47-7,24 (м, 4Н), 5,28-5,06 (м, 1Н), 4,66 (кв, J=4,8, 4,4 Гц, 1Н), 4,34 (д, J=5,7 Гц, 2Н), 3,91 (с, 2Н), 3,61 (р, J=8,3 Гц, 1Н), 3,20 (шир.с, 4Н), 3,02 (шир.с, 4Н), 2,32-2,04 (м, 4Н), 1,90-1,66 (м, 3Н), 1,52 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,71 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,54 (д, J=6,7 Гц, 3Н)	479,3165 (M+H) <sup>+</sup>
230: (4S)-3-(2-((1S)-1-(4-((дигидро-1Н-пиридо[1,2-а]пиазин-2(6Н,7Н,8Н,9Н,9аН)-ил)метил)фенил)этиламино)пириимидин-4-ил)-4-изопропил оксазолидин-2-он	8,07 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,34-7,19 (м, 5Н), 5,01 (кв, J=7,0 Гц, 1Н), 4,63 (шир.с, 1Н), 4,33-4,22 (м, 2Н), 3,49-3,39 (м, 2Н), 2,63-2,71 (м, 2Н), 2,66 (дкв, J=11,0, 2,2 Гц, 2Н), 2,32-2,14 (м, 2Н), 2,09-1,94 (м, 2Н), 1,82 (т, J=10,8 Гц, 1Н), 1,70 (дт, J=12,4, 3,5 Гц, 1Н), 1,64-1,50 (м, 2Н), 1,48-1,39 (м, 5Н), 1,35-1,21 (м, 1Н), 1,14 (тдд, J=13,0, 10,8, 3,6 Гц, 1Н), 0,68 (шир.с, 3Н), 0,52 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 479,3131 (M+H) <sup>+</sup>
231: (4S)-4-изопропил-3-(2-((1S)-1-(4-((3-метил-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-8-ил)метил)фенил)этиламино)пириимидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,07 (д, J=5,9 Гц, 1Н), 7,36-7,21 (м, 5Н), 5,01 (кв, J=7,0 Гц, 1Н), 4,62 (шир.с, 1Н), 4,33-4,21 (м, 2Н), 3,45 (с, 2Н), 3,07 (квд, J=4,6, 4,2, 1,9 Гц, 2Н), 2,63-2,50 (м, 2Н), 2,25 (ддд, J=10,7, 4,4, 1,8 Гц, 2Н), 2,15 (с, 3Н), 2,04-1,93 (м, 2Н), 1,83-1,72 (м, 3Н), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,67 (шир.с, 3Н), 0,51 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 465,2964 (M+H) <sup>+</sup>
232: (4S)-4-изопропил-3-(2-((1S)-1-(4-((8-метил-3,8-диазабицикло[3,2,1]октан-3-ил)метил)фенил)этиламино)пириимидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,17 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,42 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,23 (с, 4Н), 5,46 (шир.с, 1Н), 5,01 (шир.с, 1Н), 4,60 (дт, J=6,9, 3,3 Гц, 1Н), 4,28 (т, J=8,7 Гц, 1Н), 4,21 (дд, J=9,1, 3,1 Гц, 1Н), 3,42 (д, J=1,7 Гц, 2Н), 3,10-2,96 (м, 2Н), 2,58-2,48 (м,	HRMS (B) m/z 465,2963 (M+H) <sup>+</sup>

	2H), 2,33-2,18 (м, 5H), 2,06-1,84 (м, 3H), 1,81 (дд, J=7,8, 4,4 Гц, 2H), 1,52 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,71 (шир.с, 3H), 0,64 (шир.с, 3H)	
233: (4S)-3-(2-((1S)- 1-(4- (гексагидропирроло [1,2-а]пиразин-2(1H)- ил)метил)фенил) этиламино)пиримидин- 4-ил)-4- изопропилоксазолидин- 2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 4H), 5,05 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,38-4,26 (м, 2H), 3,64-3,49 (м, 2H), 3,11-3,00 (м, 2H), 2,96 (шир.д, J=11,0 Гц, 1H), 2,83 (шир.д, J=11,2 Гц, 1H), 2,45-2,34 (м, 1H), 2,32-2,25 (м, 3H), 1,94 (т, J=10,5 Гц, 1H), 1,88- 1,77 (м, 4H), 1,49 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,47-1,35 (м, 1H), 0,72 шир (с, 3H), 0,56 (шир.с, 3H)	HRMS (B) m/z 465,2972 (M+H) <sup>+</sup>
234: (S)-3-(2-((S)- 1-(2H-тетразол-5- ил)этил)амино) пиримидин-4-ил)-4- изопропилоксазолидин- 2-он		HRMS (B) m/z 319,1624 (M+H) <sup>+</sup> , RT=1,33 мин
235: бензил 4-(4- (S)-1-(4-((S)-4- изопропил-2- оксоксазолидин-3- ил)пиримидин-2- иламино)этил)бензил) пиперазин-1- карбоксилат	8,07 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,34-7,18 (м, 10H), 5,05 (с, 2H), 5,01 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,62 (шир.с, 1H), 4,32-4,18 (м, 2H), 3,49- 3,34 (м, 4H), 3,46 (с, 2H), 2,36 (т, J=5,1 Гц, 4H), 1,75 (шир.с, 1H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,66 (шир.с, 3H), 0,50 (шир.с, 3H)	HRMS (B) m/z 559,3026 (M+H) <sup>+</sup>
236: (S)-3-(2-((S)-1- (4-((4-амино-4- метилпиперидин-1- ил)метил)фенил) этиламино)пиримидин- 4-ил)-4- изопропилоксазолидин- 2-он	8,07 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,30 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,27-7,21 (м, 4H), 5,01 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,34-4,18 (м, 2H), 3,53-3,40 (м, 2H), 2,59-2,21 (шир.м, 4H), 1,78 (шир.с, 1H), 1,52 (ддт, J=11,8, 8,7, 5,2 Гц, 4H), 1,45 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,07 (с, 3H), 0,67 (шир.с, 3H), 0,51 (шир.с, 3H)	HRMS (B) m/z 453,2972 (M+H) <sup>+</sup>
237: (S)-3-(2-((S)-1-	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,17 (д, J=5,7 Гц,	HRMS (B)



(4-((4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	1Н), 7,42 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,25 (д, J=8,2 Гц, 4Н), 5,43 (шир.с, 1Н), 5,01 (шир.с, 1Н), 4,60 (дт, J=8,6, 3,3 Гц, 1Н), 4,28 (т, J=8,7 Гц, 1Н), 4,21 (дд, J=9,1, 3,2 Гц, 1Н), 3,44 (с, 2Н), 2,89 (дп, J=11,5, 2,8 Гц, 2Н), 2,26 (с, 6Н), 2,11 (тт, J=11,3, 3,6 Гц, 1Н), 1,93 (тд, J=11,9, 2,4 Гц, 2Н), 1,90 (шир.с, 1Н), 1,75 (дкв, J=12,0, 2,8 Гц, 2Н), 1,60-1,43 (м, 2Н), 1,53 (д, J=6,8 Гц, 3Н), 0,70 (шир.с, 3Н), 0,63 (шир.с, 3Н)	m/z 467,3121 (M+H) <sup>+</sup>
238: (S)-3-(2-((S)-1-(4-((трет-бутиламино)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,18 (дд, J=5,8, 1,3 Гц, 1Н), 7,44 (дд, J=5,7, 1,2 Гц, 1Н), 7,37-7,22 (м, 5Н), 5,52 (шир.с, 1Н), 5,15-4,95 (м, 1Н), 4,70-4,55 (м, 1Н), 4,30 (тд, J=8,8, 2,1 Гц, 1Н), 4,23 (дд, J=9,1, 3,0 Гц, 1Н), 3,71 (д, J=2,0 Гц, 2Н), 2,06 (с, 1Н), 1,54 (дд, J=7,1, 1,9 Гц, 3Н), 1,18 (см, 9Н), 0,85-0,59 (м, 6Н);	HRMS (B) m/z 412,2701 (M+H) <sup>+</sup>
239: N-трет-бутил-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамид	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,16 (дд, J=5,8, 1,2 Гц, 1Н), 7,66 (д, J=8,3 Гц, 2Н), 7,43 (дд, J=5,8, 0,9 Гц, 1Н), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 2Н), 5,88 (с, 1Н), 5,57 (шир.с, 1Н), 5,04 (шир.с, 1Н), 4,55 (шир.с, 1Н), 4,26 (т, J=8,7 Гц, 1Н), 4,19 (дд, J=9,2, 3,2 Гц, 1Н), 1,53 (д, J=6,9 Гц, 3Н), 1,45 (с, 9Н), 0,64 (м, 6Н)	HRMS (B) m/z 426,2488 (M+H) <sup>+</sup>
240: N-циклотексил-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамид	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,17 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,69 (д, J=8,1 Гц, 2Н), 7,44 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,36 (д, J=7,9 Гц, 2Н), 5,91 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 5,51 (шир.с, 1Н), 5,04 (шир.с, 1Н), 4,53 (шир.с, 1Н), 4,26 (т, J=8,7 Гц, 1Н), 4,19 (дд,	HRMS (B) m/z 452,2640 (M+H) <sup>+</sup>

	J=9,1, 3,2 Гц, 1H), 4,04-3,89 (м, 1H), 2,07-1,95 (м, 2H), 1,74 (дп, J=11,5, 3,8 Гц, 2H), 1,64 (тт, J=7,4, 3,7 Гц, 2H), 1,54 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,42 (квт, J=12,4, 3,5 Гц, 2H), 1,30-1,17 (м, 3H), 0,64 (шир.с, 6H)	
241: 4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)-N-фенилбензамид	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,19 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,2 Гц, 2H), 7,77 (с, 1H), 7,68-7,59 (м, 2H), 7,48-7,41 (м, 3H), 7,37 (дд, J=8,5, 7,3 Гц, 2H), 7,22-7,11 (м, 1H), 5,48 (шир.с, 1H), 5,08 (шир.с, 1H), 4,56 (шир.с, 1H), 4,27 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=9,2, 3,2 Гц, 1H), 1,57 (т, J=5,6 Гц, 3H), 0,65 (шир.с, 6H)	HRMS (B) m/z 446,2170 (M+H) <sup>+</sup>
242: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-(диперидин-1-карбонил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,18 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,33 (с, 4H), 5,45 (шир.с, 1H), 5,05 (шир.с, 1H), 4,59 (дт, J=7,3, 2,9 Гц, 1H), 4,27 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=9,1, 3,2 Гц, 1H), 3,51 (д, J=141,8 Гц, 4H), 1,60 (дд, J=52,4, 5,9 Гц, 10H), 0,68 (д, J=25,5 Гц, 6H)	HRMS (B) m/z 438,2492 (M+H) <sup>+</sup>
243: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-карбонил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,18 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,45 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,35 (с, 4H), 5,42 (шир.с, 1H), 5,05 (шир.с, 1H), 4,58 (шир.с, 1H), 4,28 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=9,2, 3,1 Гц, 1H), 3,78 (шир.с, 2H), 3,44 (шир.с, 2H), 2,53-2,39 (м, 2H), 2,32 (с, 4H), 1,65 (м, 2H), 1,53 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,82-0,50 (м, 6H)	HRMS (B) m/z 453,2611 (M+H) <sup>+</sup>
244: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-(диперидин-1-илметил)фенил)этиламино)пиримидин-	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,16 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,42 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,24 (с, 4H), 5,58 (шир.с, 1H), 5,15-4,85 (м, 1H), 4,60 (дт,	HRMS (B) m/z 424,2704 (M+H) <sup>+</sup>

4-ил) оксазолидин-2-он	J=8,4, 3,4 Гц, 1Н), 4,27 (т, J=8,7 Гц, 1Н), 4,20 (дд, J=9,1, 3,2 Гц, 1Н), 3,43 (с, 2Н), 2,54-2,22 (м, 4Н), 1,99 (шир.с, 1Н), 1,61-1,48 (м, 7Н), 1,42 (кв, J=6,6, 6,0 Гц, 2Н), 0,86-0,41 (м, 6Н)	
245: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-(морфолинометил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,18 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,45 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 7,28 (с, 4Н), 5,56 (шир.с, 1Н), 5,16-4,94 (м, 1Н), 4,63 (дт, J=7,6, 3,5 Гц, 1Н), 4,30 (т, J=8,8 Гц, 1Н), 4,23 (дд, J=9,0, 3,1 Гц, 1Н), 3,72 (т, J=4,6 Гц, 4Н), 3,49 (с, 2Н), 2,45 (т, J=4,6 Гц, 4Н), 2,19-1,82 (м, 1Н), 1,55 (д, J=6,9 Гц, 3Н), 0,90-0,46 (м, 6Н)	HRMS (B) m/z 426,2487 (M+H) <sup>+</sup>
246: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-(метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,27 (д, J=6,2 Гц, 4Н), 5,52 (шир.с, 1Н), 5,03 (шир.с, 0Н), 4,62 (дт, J=8,5, 3,4 Гц, 1Н), 4,29 (т, J=8,7 Гц, 1Н), 4,22 (дд, J=9,1, 3,2 Гц, 1Н), 3,48 (с, 2Н), 2,46 (шир.с, 9Н), 2,30 (с, 3Н), 1,54 (д, J=6,9 Гц, 3Н), 0,97-0,57 (м, 6Н)	HRMS (B) m/z 439,2801 (M+H) <sup>+</sup>
247: (R)-4-(4-фторфенил)-4-метил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,18 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,41 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,33-7,29 (м, 2Н), 7,25-7,20 (м, 3Н), 7,15-7,06 (м, 4Н), 5,17 (шир.с, 1Н), 4,21 (шир.с, 1Н), 4,20-4,15 (м, 2Н), 1,61 (с, 3Н), 1,21 (д, J=7,1 Гц, 3Н)	HRMS (B) m/z 393,1726 (M+H) <sup>+</sup>
248: (S)-1-(2-(1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-3-окса-1-азаспиро[4,4]нонан-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,19 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,37-7,33 (м, 4Н), 7,29-7,24 (м, 2Н), 5,39 (шир.с, 1Н), 5,12-5,05 (м, 1Н), 4,09-4,05 (м, 2Н), 2,83-2,75 (м, 1Н), 2,35 (шир.с, 1Н), 1,95-1,86 (м, 1Н), 1,71 (шир.с, 1Н), 1,67-1,61 (м, 2Н), 1,58 (д, J=7,0 Гц,	HRMS (B) m/z 339,1805 (M+H) <sup>+</sup>

249: (R)-4-(4-фторфенил)-4-метил-3-(2-((S)-1-(4-феноксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	3H), 1,45 (шир.с, 2H) (CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,18 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,38-7,33 (м, 2H), 7,26-7,22 (м, 2H), 7,14-7,06 (м, 5H), 7,00-6,94 (м, 4H), 5,21 (шир.с, 1H), 4,23-4,17 (м, 3H), 1,71 (шир.с, 3H), 1,20 (д, J=6,8 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 485,1979 (M+H) <sup>+</sup>
250: (S)-4-метил-3-(2-((S)-1-(4-феноксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-фениллоксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,17 (дд, J=5,9, 1,1 Гц, 1H), 7,47-7,23 (м, 8H), 7,16-7,05 (м, 3H), 7,02-6,91 (м, 4H), 5,10 (шир.с, 1H), 4,22 (с, 2H), 1,73 (с, 3H), 1,67-1,53 (м, 1H), 1,14 (д, J=7,0 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 467,2065 (M+H) <sup>+</sup>
251: (S)-1-(2-(1-(4-феноксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-3-окса-1-азаспиро[4,4]нонан-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,19 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,37-7,28 (м, 5H), 7,13-7,09 (м, 1H), 7,01-6,96 (м, 4H), 5,47 (шир.с, 1H), 5,12-5,05 (м, 1H), 4,11-4,07 (м, 2H), 2,84-2,76 (м, 1H), 2,42 (шир.с, 1H), 1,97-1,88 (м, 1H), 1,77 (шир.с, 1H), 1,68-1,61 (м, 2H), 1,58 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,54-1,46 (м, 2H)	HRMS (B) m/z 431,2073 (M+H) <sup>+</sup>
252: (S)-4,4-диметил-3-(2-(1-(4-феноксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,19 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,38-7,26 (м, 5H), 7,11 (тт, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 7,01-6,94 (м, 4H), 5,37 (шир.с, 1H), 5,01 (д, J=9,1 Гц, 1H), 4,09-3,93 (м, 2H), 1,71 (с, 3H), 1,57 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,28 (м, 3H)	MS m/z 405,1 (M+H) <sup>+</sup>
253: (S)-3-(2-((S)-1-(1-бензил-5-метил-1H-пирозол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он	8,49 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,84-7,38 (м, 7H), 5,65 (с, 1,2H), 5,55 (с, 0,8H), 5,43 (дкв, J=8,9, 6,9 Гц, 1H), 5,11 (тт, J=6,1, 3,6 Гц, 1H), 4,79-4,60 (м, 2H), 2,76 (дтт, J=22,3, 7,2, 3,5 Гц, 1H), 2,56 (2с, 3H), 1,87 (2д, J=6,9 Гц, 3H), 1,22 (2д, J=7,1 Гц, 3H), 1,13 (дд, J=6,9 Гц, 3H)	HRMS (B) (M+H) 421,2338
254: (S)-3-(2-((S)-	8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H),	HRMS (B)

1-(1-бензил-3-метил-1Н-пиразол-4-ил)этиламинопиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	7,50 (с, 1Н), 7,38 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,36-7,25 (м, 3Н), 7,24-7,17 (м, 2Н), 5,21 (с, 2Н), 5,06 (кв, J=6,9 Гц, 1Н), 4,76 (дт, J=7,5, 3,9 Гц, 1Н), 4,42-4,32 (м, 2Н), 2,38 (шир.с, 1Н), 2,22 (с, 3Н), 1,51 (д, J=6,8 Гц, 3Н), 0,86 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,75 (д, J=6,9 Гц, 3Н)	(M+H) 421,2340
255: (4S)-4-изопропил-3-(2-(1-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,16 (д, J=5,8 Гц, 0,5Н), 8,14 (д, J=5,8 Гц, 0,5Н), 7,54 (с, 0,5Н), 7,48 (с, 0,5Н), 7,44 (с, 0,5Н), 7,40 (д, J=2,0 Гц, 0,5Н), 7,38 (д, J=2,0 Гц, 0,5Н), 7,38 (с, 0,5Н), 5,11 (кв, J=6,9 Гц, 1Н), 4,75 (дкв, J=9,4, 3,7 Гц, 1Н), 4,46- 4,29 (м, 2Н), 3,85 (д, J=5,5 Гц, 3Н), 2,62 (дкв, J=10,4, 7,0, 3,5 Гц, 0,5Н), 2,40 (шир.с, 0,5Н), 1,53 (д, J=6,9 Гц, 3Н), 0,98 (д, J=7,1 Гц, 1,5Н), 0,88 (д, J=7,1 Гц, 1,5Н), 0,86 (д, J=7,0 Гц, 1,5Н), 0,78 (д, J=7,0 Гц, 1,5Н). HRMS (B) (M+H) 421,2340 вычислено (M+H) 421,2352	HRMS (B) (M+H) 421,2340
256: (S)-3-(2-((S)-1-(3-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	8,20 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,75 (т, J=2,0 Гц, 1Н), 7,72 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,58 (ддд, J=8,0, 2,2, 1,0 Гц, 1Н), 7,43 (т, J=7,8 Гц, 1Н), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 6,56-6,49 (м, 1Н), 5,13 (кв, J=7,0 Гц, 1Н), 4,66 (шир.с, 1Н), 4,39-4,19 (м, 2Н), 1,82 (шир.с, 1Н), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,56 (шир.с, 6Н)	HRMS (B) (M+H) 393,2036
257: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(1Н-пиразол-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	8,18 (д, J=2,5 Гц, 1Н), 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,72 (д, J=1,8 Гц, 1Н), 7,69 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 7,67 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,52-7,44 (м, 2Н), 7,37	HRMS (B) (M+H) 393,2050

	(д, J=5,8 Гц, 1H), 6,56-6,49 (м, 1H), 5,11 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,68 (с, 1H), 4,40-4,24 (м, 2H), 1,86 (с, 1H), 1,57 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,71 (с, 3H), 0,59 (с, 3H)	
258: (4S)-4-изопропил-3-(2-(1-(5-метил-1-фенил-1H-пирозол-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,17 (дд, J=5,8, 4,6 Гц, 1H), 7,67 (с, 0,5H), 7,61 (с, 0,5H), 7,55 (дд, J=8,5, 6,7 Гц, 2H), 7,52-7,47 (м, 1H), 7,44 (ддд, J=8,1, 3,3, 1,4 Гц, 2H), 7,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,17 (дкв, J=10,4, 6,9 Гц, 1H), 4,83-4,77 (м, 1H), 4,45-4,34 (м, 2H), 2,66 (тд, J=7,0, 3,5 Гц, 0,5H), 2,45 (шир.с, 0,5H), 2,32 (с, 1,5H), 2,31 (с, 1,5H), 1,59 (дд, J=6,8, 1,7 Гц, 3H), 1,01 (д, J=7,0 Гц, 1,5H), 0,94-0,85 (м, 3H), 0,81 (д, J=6,9 Гц, 1,5H)	HRMS (B) (M+H) 407,2202
259: (R)-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-4-(пиридин-2-ил)оксазолидин-2-он	8,60 (ддд, J=4,8, 1,7, 0,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,89 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,46-7,36 (м, 3H), 7,33-7,28 (м, 4H), 7,21 (ддд, J=8,6, 5,5, 2,2 Гц, 1H), 5,66 (шир.с, 1H), 4,79 (т, J=8,9 Гц, 1H), 4,60 (шир.с, 1H), 4,31 (дд, J=8,9, 3,8 Гц, 1H), 1,22 (д, J=6,6 Гц, 3H)	HRMS (B) (M+H) 362,1617
260: (S)-3-(2-((S)-1-фторфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-он	8,51 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,76-7,51 (м, 3H), 7,48-7,37 (м, 2H), 5,71 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 5,06-5,02 (м, 1H), 4,75-4,61 (м, 2H), 2,30 (шир.с, 1H), 1,89 (д, J=7,0, 3H), 1,10 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,95 (д, J=7,0 Гц, 3H)	HRMS (B) (M+H) 393,2026
261: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(6-феноксипиридин-3-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,25-8,05 (м, 2H), 7,83 (дд, J=8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,50-7,34 (м, 3H), 7,27-7,16 (м, 1H), 7,15-7,02 (м, 2H), 6,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,10 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,75-4,61 (м, 1H), 4,41-4,29 (м, 2H), 1,94 (шир.с, 1H), 1,56 (д,	HRMS (B) (M+H) 420,2019

	J=7,1 Гц, 3Н), 0,78 (шир.с, 3Н), 0,70 (шир.с, 3Н)	
262: (S)-3-(5-фтор-2-(1-(4-феноксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,16 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 7,45-7,28 (м, 4Н), 7,09 (тт, J=7,3, 1,1 Гц, 1Н), 7,02-6,89 (м, 4Н), 4,99 (кв, J=6,9 Гц, 1Н), 4,58- 4,48 (м, 2Н), 4,18 (дд, J=9,7, 8,5, 7,2 Гц, 1Н), 3,99 (шир.с, 1Н), 1,52 (д, J=6,9 Гц, 3Н)	HRMS (B) (M+H) 395,1507
263: (S)-3-(2-(1-(4-феноксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,43-7,29 (м, 5Н), 7,09 (тт, J=7,3, 1,1 Гц, 1Н), 7,00-6,90 (м, 4Н), 5,07 (кв, J=7,0 Гц, 1Н), 4,53- 4,41 (м, 2Н), 4,21 (дд, J=10,5, 9,2, 7,0 Гц, 1Н), 4,01 (шир.с, 1Н), 1,53 (д, J=7,0 Гц, 3Н)	HRMS (B) (M+H) 377,1600
264: (4S)-4-изопропил-3-(2-(1-(4-(тетрагидро-2Н-пиранил)окси)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,12 (дд, J=8,5, 5,8 Гц, 1Н), 7,35 (дд, J=5,8, 1,0 Гц, 1Н), 7,32-7,19 (м, 2Н), 6,95-6,86 (м, 2Н), 4,98 (дкв, J=25,6, 7,2 Гц, 1Н), 4,60 (шир.с, 0,5Н), 4,59-4,48 (м, 1,5Н), 4,39- 4,25 (м, 2Н), 4,01-3,90 (м, 2Н), 3,65-3,53 (м, 2Н), 2,74-2,61 (м, 0,5Н), 2,08-1,96 (м, 2Н), 1,95 (шир.с, 0,5Н), 1,78-1,64 (м, 2Н), 1,50 (дд, J=6,9, 1,6 Гц, 3Н), 1,01 (д, J=7,0 Гц, 1,5Н), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 1,5Н), 0,75 (шир.с, 1,5Н), 0,62 (шир.с, 1,5Н)	
265: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(4-фторфеноксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил)оксазолидин-2-он	8,14 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,36-7,31 (м, 2Н), 7,12- 7,05 (м, 2Н), 7,01-6,94 (м, 2Н), 6,94-6,89 (м, 2Н), 5,06 (кв, J=7,0 Гц, 1Н), 4,71 (шир.с, 1Н), 4,41-4,29 (м, 2Н), 1,99 (шир.с, 1Н), 1,52 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,77 (шир.с, 3Н), 0,67 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) (M+H) 437,1981
266: (R)-3-(2-((S)-1-(4-	8,46 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,84-7,73 (м, 5Н), 7,72-	HRMS (B) (M+H)

бромфенил)этиламино) пиримидин-4-ил)-4- фенилоксазолидин-2-он	7,67 (м, 1H), 7,64 (дд, J=7,1, 1,8 Гц, 2H), 7,59- 7,53 (м, 2H), 5,92 (дд, J=8,6, 4,0 Гц, 1H), 5,13 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,98 (кв, J=8,4, 7,5 Гц, 1H), 4,55 (дд, J=8,7, 4,0 Гц, 1H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H)	439,0762
267: (R)-3-(2-((S)-1- фенилэтиламино) пиримидин-4-ил)-4- (пиридин-3- ил)оксазолидин-2-он	8,60 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,55 (дд, J=4,8, 1,5 Гц, 1H), 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,81 (дт, J=7,8, 2,0 Гц, 1H), 7,54-7,47 (м, 1H), 7,41 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36-7,25 (м, 4H), 7,25-7,17 (м, 1H), 5,60 (шир.с, 1H), 4,80 (т, J=8,9 Гц, 1H), 4,61 (шир.с, 1H), 4,27 (дд, J=9,0, 4,1 Гц, 1H), 1,25 (шир.д, J=7,5 Гц, 3H)	HRMS (B) (M+H) 362,1615
268: (R)-3-(2-((S)-1- фенилэтиламино) пиримидин-4-ил)-4- (пиридин-4- ил)оксазолидин-2-он	8,61-8,60 (м, 2H), 8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,42- 7,37 (м, 2H), 7,32 (т, J=7,5 Гц, 2H), 7,20-7,17 (м, 3H), 5,57 (шир.с, 1H), 4,80 (т, J=9,0 Гц, 1H), 4,55 (шир.с, 1H), 4,22 (дд, J=9,0, 4,1 Гц, 1H), 1,20 (шир.с, 3H)	HRMS (B) (M+H) 362,1610
269: (S)-3-(2-((S)-1- (3-метоксифенил) этиламино)пиримидин- 4-ил)-4- фенилоксазолидин-2-он	8,46 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,64-7,52 (м, 5H), 7,48 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,11- 7,03 (м, 3H), 6,18 (дд, J=8,7, 3,7 Гц, 1H), 5,25- 5,13 (м, 2H), 4,60 (дд, J=8,7, 3,7 Гц, 1H), 4,10 (с, 3H), 1,81 (д, J=7,0 Гц, 3H)	HRMS (B) (M+H) 391,1771
270: (4S)-3-(2-(1- (бифенил-4- ил)этиламино) пиримидин-4-ил)-5,5- диметил-4- фенилоксазолидин-2-он	8,50-8,45 (м, 1H), 7,95 (ддт, J=7,6, 5,3, 2,3 Гц, 3H), 7,83-7,64 (м, 8H), 7,63-7,54 (м, 2H), 7,49 (дд, J=4,9, 3,0 Гц, 2H), 5,83 (с, 0,5H), 5,57 (с, 0,5H), 5,29-5,24 (м, 0,5H), 5,04-4,99 (м, 0,5H), 2,02 (с, 1,5H), 1,85-1,84 (м, 3H), 1,62 (д, J=7,0 Гц, 1,5H), 1,35	HRMS (B) (M+H) 465,2284



	(д, J=3,3 Гц, 3H)	
271: (S)-3-(2-((S)-1-(4-фторфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-4-метилоксазолидин-2-он	8,15 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,41-7,29 (м, 2H), 7,25 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,09-6,98 (м, 2H), 4,96 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,29 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,88 (д, J=8,9 Гц, 1H), 2,17 (шир.с, 1H), 1,70 (с, 3H), 1,53 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,70 (шир.с, 3H), 0,44 (шир.с, 3H)	HRMS (B) (M+H) 359,1889
272: (S)-4,4-диметил-3-(2-(1-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,35-7,26i (м, 4H), 7,17 (д, J=5,9 Гц, 1H), 5,02 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,06 (кв, J=8,4 Гц, 2H), 3,51 (с, 2H), 2,49 (шир.с, 8H), 2,28 (с, 3H), 1,70 (с, 3H), 1,53 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,15 (шир.с, 3H)	HRMS (B) (M+H) 425,2661
273: (R)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	8,09 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,50-7,39 (м, 3H), 7,36 (тт, J=7,1, 1,4 Гц, 1H), 7,30 (с, 4H), 7,21 (шир.с, 2H), 5,22 (шир.с, 1H), 4,50 (шир.с, 1H), 3,53 (с, 2H), 2,50 (шир.с, 8H), 2,28 (с, 3H), 1,52 (с, 3H), 1,19 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,99 (с, 3H)	HRMS (B) (M+H) 501,2971
274: (S)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	8,08 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,45 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,38-7,23 (м, 3H), 7,16 (т, J=7,5 Гц, 4H), 7,00 (шир.с, 2H), 5,51 (с, 1H), 4,89-4,83 (м, 1H), 3,49 (д, J=2,3 Гц, 2H), 2,50 (шир.с, 8H), 2,29 (с, 3H), 1,67 (с, 3H), 1,44 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,00 (с, 3H)	HRMS (B) (M+H) 501,2981
275: (S)-4-изопропил-4-метил-3-(2-((S)-1-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,14 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,29 (с, 4H), 7,24 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,97 (р, J=7,0 Гц, 1H), 4,60 (шир.с, 1H), 4,29 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,88 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,51 (с, 2H), 2,59 (шир.с, 8H), 2,28 (с, 3H), 1,71 (с, 3H), 1,52 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,70 (шир.с, 3H),	

276: (S)-4-изопропил-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	0,39 (шир.с, 3Н) 8,14 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,39-7,20 (м, 5Н), 5,09 (кв, J=7,0 Гц, 1Н), 4,49 (шир.с, 1Н), 3,52 (с, 2Н), 2,57 (шир.с, 8Н), 2,32 (с, 3Н), 2,03 (шир.с, 1Н), 1,54 (с, 3Н), 1,51 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,42 (с, 3Н), 0,75 (шир.с, 3Н), 0,62 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) (M+H) 453,2975
277: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-(пиридин-2-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,60 (ддд, J=4,9, 1,8, 1,0 Гц, 1Н), 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,94-7,86 (м, 3Н), 7,84 (дт, J=7,9, 1,2 Гц, 1Н), 7,51-7,43 (м, 2Н), 7,41-7,32 (м, 2Н), 5,12 (кв, J=7,0 Гц, 1Н), 4,67 (шир.с, 1Н), 4,40- 4,18 (м, 2Н), 1,83 (шир.с, 1Н), 1,58 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,68 (шир.с, 3Н), 0,56 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) (M+H) 404,2089
278: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(6-фенилпиридин-3-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,60 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 8,18 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,95-7,89 (м, 2Н), 7,87 (дд, J=8,2, 2,3 Гц, 1Н), 7,81 (дд, J=8,3, 0,8 Гц, 1Н), 7,55-7,42 (м, 3Н), 7,40 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 5,16 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 4,66 (шир.с, 1Н), 4,40- 4,22 (м, 2Н), 1,74 (шир.с, 1Н), 1,62 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,67 (шир.с, 3Н), 0,57 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) (M+H) 404,2079
279: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(хинолин-6-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,81 (дд, J=4,3, 1,6 Гц, 1Н), 8,32 (дт, J=8,2, 1,1 Гц, 1Н), 8,18 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 8,01 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,89-7,76 (м, 2Н), 7,53 (дд, J=8,3, 4,4 Гц, 1Н), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 5,24 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 4,59 (шир.с, 1Н), 4,30 (т, J=8,7 Гц, 1Н), 4,22 (шир.с, 1Н), 1,64 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 1,49 (шир.с, 1Н), 0,35 (шир.с, 6Н)	HRMS (B) (M+H) 378,1930
280: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(хинолин-7-ил)этиламино)	8,81 (дд, J=4,3, 1,7 Гц, 1Н), 8,34 (дт, J=8,4, 1,2 Гц, 1Н), 8,13 (д, J=5,9	HRMS (B) (M+H) 378,1941

пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он	Гц, 1Н), 8,00 (д, J=1,6 Гц, 1Н), 7,93 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 7,68 (дд, J=8,6, 1,8 Гц, 1Н), 7,50 (дд, J=8,3, 4,4 Гц, 1Н), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 5,23-5,17 (м, 1Н), 4,50 (шир.д, J=84,2 Гц, 1Н), 4,35-4,25 (м, 1Н), 4,19 (шир.с, 1Н), 2,68 (дд, J=7,0, 3,5 Гц, 1Н), 1,65 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,01 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,86 (д, J=6,9 Гц, 3Н)	
281: (S)-3-(2-((S)-1-(4-бензоилфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилксазолидин-2-он	8,17 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,81-7,71 (м, 4Н), 7,69-7,61 (м, 1Н), 7,59-7,49 (м, 4Н), 7,39 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 5,15 (кв, J=7,1 Гц, 1Н), 4,67 (шир.с, 1Н), 4,41-4,23 (м, 2Н), 1,75 (шир.с, 1Н), 1,58 (д, J=7,1 Гц, 3Н), 0,69 (шир.с, 3Н), 0,61 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) (M+H) 431,2072
282: (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилксазолидин-2-он	8,18 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 7,75 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 7,71-7,62 (м, 3Н), 7,58 (дд, J=10,9, 1,9 Гц, 1Н), 7,51 (дд, J=8,2, 1,8 Гц, 1Н), 5,33 (шир.с, 1Н), 4,81-4,73 (м, 1Н), 4,46-4,36 (м, 2Н), 2,54 (с, 3Н), 2,03 (шир.с, 1Н), 1,64 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,84 (шир.д, J=7,2 Гц, 3Н), 0,70 (шир.д, J=7,2 Гц, 3Н)	HRMS (B) (M+H) 425,2093
283: (4S)-4-изопропил-3-(2-(1-(4-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	8,15 (дд, J=8,9, 5,8 Гц, 1Н), 7,60-7,50 (м, 2Н), 7,42-7,32 (м, 3Н), 7,14 (дд, J=13,3, 1,5 Гц, 1Н), 6,96 (дд, J=3,5, 1,5 Гц, 1Н), 5,17 (кв, J=7,1 Гц, 0,5Н), 5,07 (д, J=7,4 Гц, 0,5Н), 4,71 (шир.с, 0,5Н), 4,50 (шир.с, 0,5Н), 4,40-4,24 (м, 2Н), 2,67 (ддкв, J=10,6, 7,0, 3,6 Гц, 0,5Н), 2,323 (с, 1,5Н), 2,321 (с, 1,5Н), 1,95 (шир.с, 0,5Н), 1,58 (дд, J=7,0, 2,3 Гц, 3Н), 1,02	HRMS (B) (M+) 406,2217

	(д, J=7,0 Гц, 1,5H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 1,5H), 0,76 (шир.с, 1,5H), 0,64 (шир.с, 1,5H)	
284: (S)-3-(2-((R)-1-циклопентилэтил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он		HRMS (B) m/z 319,2133 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,68 мин,
285: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(диметиламино)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он		HRMS (B) m/z 370,2227 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,47 мин,
286: N-(3-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этилфенил)ацетамид		HRMS (B) m/z 384,2032 (M+H) <sup>+</sup> , RT=1,97 мин
287: (S)-3-(2-((S)-1-(1H-бензо[d]имидазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он		HRMS (B) m/z 367,1887 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,39 мин
288: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(хлорфенил)сульфонил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он		HRMS (B) m/z 501,1343, (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,68 мин
289: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-нитрофенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он		HRMS (B) m/z 372,1672, (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,59 мин
290: (S)-3-(2-((S)-1-(4-аминофенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он		HRMS (B) m/z 342,1931, (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,17 мин
291: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(5-(метилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-		HRMS (B) m/z 365,1367, (M+H) <sup>+</sup> ,

ил) этил) амино) пиримидин-4- ил) оксазолидин-2-он		RT=1,88 мин
292: (S)-4-изопропил- 3-(2-((S)-1-(5- фенил-1,3,4- тиадиазол-2- ил) этил) амино) пиримидин-4- ил) оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,15 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,87-7,74 (м, 2H), 7,51 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,46-7,28 (м, 3H), 6,39 (ш, 1H), 5,43 (с, 1H), 4,58 (дт, J=8,3, 3,3 Гц, 1H), 4,29-4,12 (м, 2H), 1,94-1,80 (ш, 1H), 1,74 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,69 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,60 (д, J=7,2 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 411,1596 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,54 мин
293: (S)-3-(2-[1-(5- Хлор-1Н- бензоимидазол-2-ил)- этиламино] пиримидин- 4-ил)-4-изопропил- оксазолидин-2-он		HRMS (B) m/z 400,1414, RT=2,04 мин
294: (S)-3-(2-((S)-1- [5-(2,2-Диметил- пропил) изоксазол-3- ил) этиламино]- пиримидин-4-ил)-4- изопропил- оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,22 (д, J=5,7 Гц, 1,0H), 7,52 (д, J=5,8 Гц, 0,95H), 5,92 (с, 0,96H), 5,50 (д, J=7,5 Гц, 0,97H), 5,22 (с, 0,83H), 4,72 (д, J=8,3 Гц, 1,0H), 4,42-4,20 (м, 2,06H), 3,51 (с, 0,27H), 2,61 (с, 2,05H), 1,62 (д, J=7,0 Гц, 4,13H), 0,97 (с, 8,95H), 0,90 (д, J=7,0 Гц, 2,56H), 0,80 (д, J=7,0 Гц, 2,93H),	HRMS (B) m/z 387,2271
295: (4S)-4- изопропил-3-(2-(1-(5- фенилпиримидин-2- ил) этиламино) пиримидин-4- ил) оксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,93 (д, J=5,9 Гц, 4H), 8,26-8,17 (м, 2H), 7,64-7,44 (м, 12H), 6,41 (шир.с, 1H), 5,31 (шир.с, 1H), 4,79-4,65 (м, 2H), 4,41-4,24 (м, 4H), 2,65 (ддд, J=27,4, 14,1, 7,1, 3,5 Гц, 1H), 2,20 (шир.с, 1H), 1,75-1,64 (м, 4H), 1,07-0,85 (м, 9H), 0,78 (с, 3H)	HRMS (B) m/z 405,2024 и 405,2025 (M+H) <sup>+</sup> ,
296: бензиловый эфир 4-((S)-1-[4-((S)-4- Изопропил-2-оксо- оксазолидин-3-ил)- пиримидин-2-иламино]- этил)-пиперидин-1- карбоновой кислоты		HRMS (B) (M+)=467,2 533 RT: 2,83 мин
297: (S)-3-(2-((S)-1- (5-бромпиримидин-2-		HRMS (B) m/z

ил) этиламино) пиримидин-4-ил) - 4- изопропил-оксазолидин- 2-он		406, 0870 (M+H) <sup>+</sup> , RT: 2, 50 мин
298: 3-(5-фтор-2-(1- (5-(4-фтор-3- метилфенил) пиримидин-2- ил) этил) амино) пиримидин-4- ил) оксазолидин-2-он		HRMS (B) m/z 412, 1578 (M+H) <sup>+</sup> , RT: 2, 35 мин
299: 3-(2-(1-(5-(4- фторфенокси) пиримидин -2-ил) этиламино) пиримидин-4- ил) оксазолидин-2-он		HRMS (B) m/z 411, 1572 (M+H) <sup>+</sup> , RT: 2, 25 мин
300: 3-(5-фтор-2-(1- (5-(4- фторфенокси) пиримидин -2-ил) этиламино) пиримидин- 4-ил) оксазолидин-2-он		HRMS (B) m/z 415, 1320 (M+H) <sup>+</sup> , RT: 2, 26 мин
301: (4S)-3-(2-(1-(5- (2, 4- дифторбензилокси) пиримидин-2- ил) этиламино) пиримидин-4-ил) - 4- изопропил-оксазолидин- 2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,45 (д, J=4,6 Гц, 4H), 8,21 (д, J=5,8 Гц, 2H), 7,53-7,41 (м, 4H), 6,93 (дддд, J=19,9, 9,8, 8,7, 2,6, 1,2 Гц, 4H), 6,21 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 5,21 (шир.с, 2H), 5,18 (с, 2H), 5,16 (с, 2H), 4,74 (дт, J=7,7, 3,3 Гц, 1H), 4,66 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,38-4,24 (м, 4H), 2,65 (ддкв, J=10,5, 7,1, 3,5 Гц, 1H), 2,30 (шир.с, 1H), 1,65-1,59 (м, 6H), 1,01 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,89 (дкв, J=7,6, 4,9, 4,4 Гц, 6H), 0,79 (д, J=6,5 Гц, 3H)	MS m/z 471, 8 (M+H) <sup>+</sup>
302: (S)-3-(2-(1-(S)-1- [4-(4-фтор-фенокси) - циклогексил] - этиламино) - пиримидин- 4-ил) - 4-изопропил- оксазолидин-2-он		LC-MS m/z 442, 53 (M+H) <sup>+</sup> ; RT: 1, 77 мин
303: (4S)-3-(2-(1-(5- (5-бромпиримидин-3- илокси) пиримидин-2- ил) этиламино) пиримидин-4-ил) - 4- изопропил-оксазолидин- 2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,62-8,49 (м, 6H), 8,44-8,36 (м, 2H), 8,22 (дд, J=5,7, 0,6 Гц, 2H), 7,57-7,46 (м, 4H), 6,14 (шир.с, 2H), 5,33 (шир.с, 2H), 4,76 (дт,	HRMS (B) m/z 500, 1038 и 500, 1034 (M+H) <sup>+</sup>

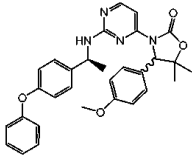
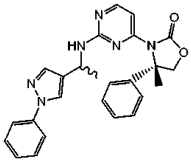
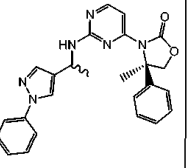
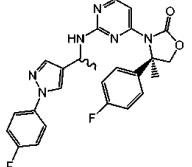
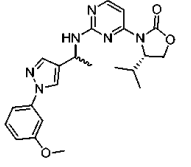
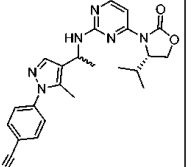
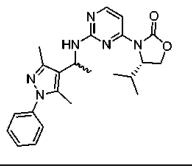
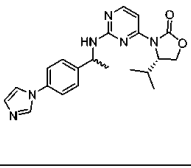
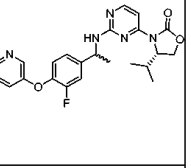
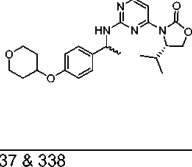
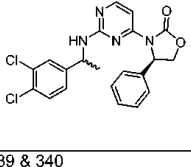
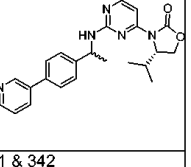
	J=8,2, 3,4 Гц, 1Н), 4,67 (с, 1Н), 4,40-4,26 (м, 4Н), 2,67 (рд, J=7,0, 3,4 Гц, 1Н), 2,32 (шир.с, 1Н), 1,69-1,61 (м, 6Н), 1,02 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,99-0,80 (м, 9Н)	
304: (S)-3-(2-((S)-1-(5-хлорпиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,58 (с, 2Н), 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 7,40 (д, J=5,8 Гц, 1Н), 5,97 (шир.с, 1Н), 5,17 (шир.с, 1Н), 4,63 (дт, J=8,0, 3,2 Гц, 1Н), 4,29-4,15 (м, 2Н), 2,10 (шир.с, 1Н), 1,50-1,46 (м, 3Н), 0,88-0,66 (м, 6Н)	LC-MS m/z 363,1 (M+H) <sup>+</sup> ; RT: 1,39 мин
305: (S)-3-(2-((S)-1-(5-(3-хлор-4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,36 (с, 2Н), 8,13 (с, 1Н), 7,41 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 7,15-7,00 (м, 2Н), 6,85 (ддд, J=9,0, 3,7, 3,0 Гц, 1Н), 6,08 (с, 1Н), 5,21 (шир.с, 1Н), 4,66 (дт, J=8,3, 3,4 Гц, 1Н), 4,30-4,16 (м, 2Н), 2,25 (шир.с, 1Н), 1,56-1,51 (м, 3Н), 0,85-0,78 (м, 3Н), 0,77-0,70 (м, 3Н)	HRMS (B) m/z 473,1484 (M+H) <sup>+</sup>
306: (4S)-4-изопропил-3-(2-(1-(5-пиридин-3-илокси)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он		HRMS (B) m/z 422,1938, RT 1,91 мин и 422,1944, RT 2,01 мин (M+H) <sup>+</sup>
307: (4S)-3-(2-(1-(5-(3-фторбензилокси)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,43 (д, J=4,9 Гц, 4Н), 8,21 (д, J=5,7 Гц, 2Н), 7,49-7,34 (м, 4Н), 7,26-7,02 (м, 6Н), 6,20 (шир.с, 1Н), 6,11 (шир.с, 1Н), 5,22 (шир.с, 2Н), 5,16 (с, 2Н), 4,74 (дт, J=7,7, 3,3 Гц, 1Н), 4,66 (шир.с, 1Н), 4,38-4,23 (м, 4Н), 2,66 (гепл.д, J=7,0, 3,5 Гц, 1Н), 2,26 (шир.с, 1Н), 1,64-1,58 (м, 6Н), 1,00 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,94-0,85 (м, 6Н), 0,78 (шир.с, 3Н)	HRMS (B) m/z 453,2048 и 453,2047 (M+H) <sup>+</sup>
308: (S)-3-(2-((S)-1-		HRMS (B)

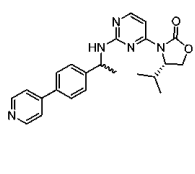
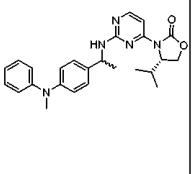
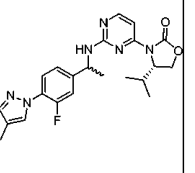
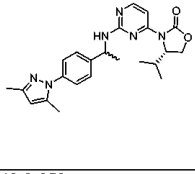
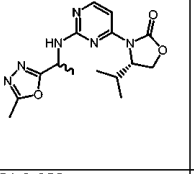
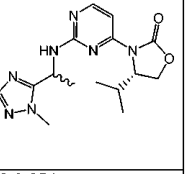
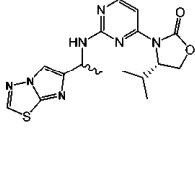
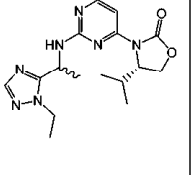
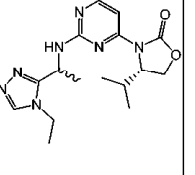
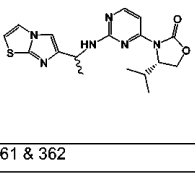
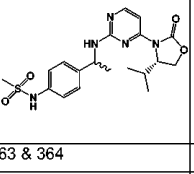
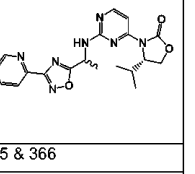
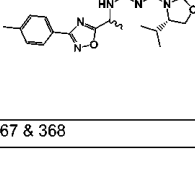
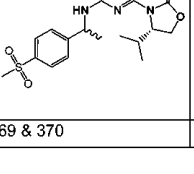
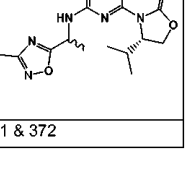
(5-Йодпиримидин-2-ил) этиламино) пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он		m/z 454,0614 (M+), Rt 2,35 мин
309: (4S)-4-изопропил-3-(2-(1-(5-(трифторметил) пиридин-2-илокси) пиримидин-2-ил) этиламино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он		HRMS (B) m/z 490,1800, Rt 2,17 мин и 490,1795, Rt 2,23 мин (M+H) <sup>+</sup>
310: (4S)-4-изопропил-3-(2-(1-(пиримидин-2-ил) этиламино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он		HRMS (B) m/z 329,1728, Rt 1,81 мин и 329,1726, Rt 1,93 мин (M+H) <sup>+</sup> ,
311: (4S)-3-(2-(1-(4-(4-фторфенокси) пиримидин-2-ил) этиламино) пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,56 (дд, J=5,7, 2,3 Гц, 2H), 8,20 (дд, J=5,7, 4,0 Гц, 2H), 7,46 (дд, J=5,7, 4,4 Гц, 2H), 7,20-7,00 (м, 8H), 6,71 (дд, J=5,7, 2,0 Гц, 2H), 6,03 (шир.с, 1H), 5,87 (шир.с, 1H), 5,11 (шир.с, 2H), 4,72-4,61 (м, 2H), 4,40-4,23 (м, 4H), 2,59 (ддп, J=10,5, 7,1, 3,5 Гц, 1H), 2,21 (шир.с, 1H), 1,59-1,55 (м, 6H), 1,00-0,85 (м, 9H), 0,80 (д, J=6,3 Гц, 3H)	HRMS (B) m/z 439,1887 и 439,1887 (M+H) <sup>+</sup>
312: (S)-3-(2-((S)-1-(4-((2S,6R)-2,6-диметилморфолино) метил) фенил) этиламино) пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ м.д. 0,63 (шир.с, 3H), 0,79 (шир.с, 3H), 1,20 (дд, J=6,26, 2,74 Гц, 6H), 1,58 (д, J=7,04 Гц, 3H), 2,54-2,82 (м, 2H), 3,73-3,90 (м, 2H), 4,32 (д, J=3,52 Гц, 2H), 4,39 (д, J=5,87 Гц, 2H), 4,68-4,78 (м, 1H), 5,15-5,31 (м, 1H), 7,51 (с, 4H), 7,62-7,76 (м, 1H), 8,08-8,22 (м, 1H)	ЖХМС m/z 454,3 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 0,57 мин

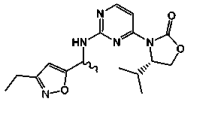
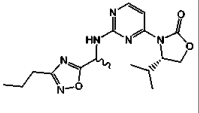
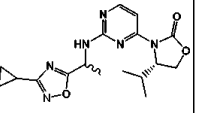
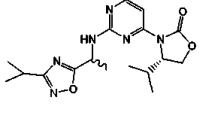
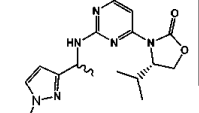
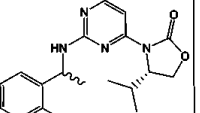
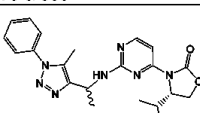
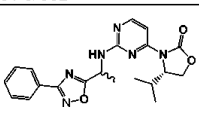
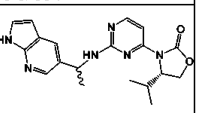
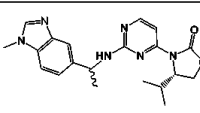
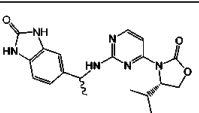
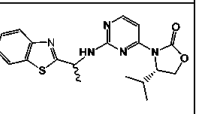
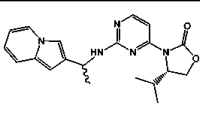
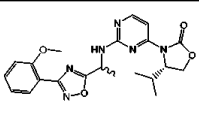
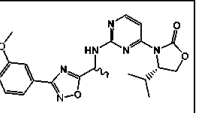
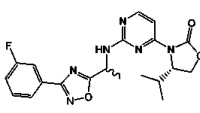
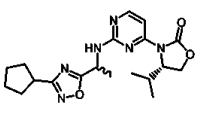
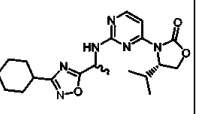
Соединения в табл. 9 получали с использованием способов, аналогичных тем, которые описаны для получения соединений примеров 1, 113 и 171-212, включая хиральное разделение для выделения двух диастереомеров.

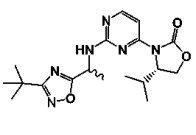
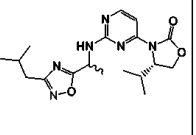
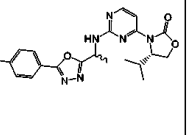
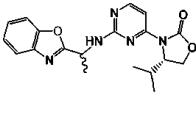
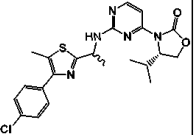
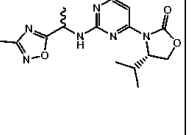
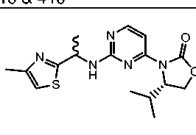
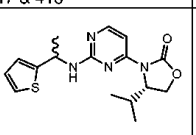
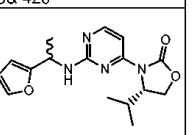
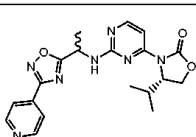
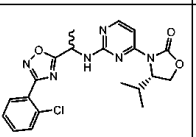
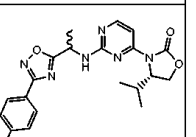
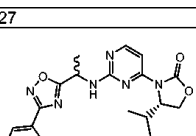
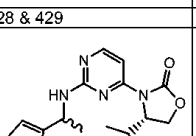
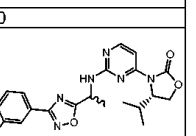
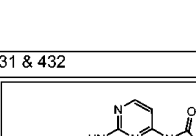
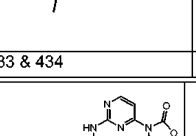
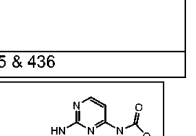
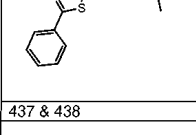
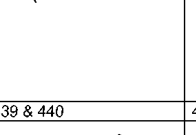
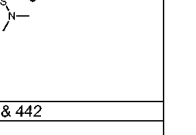
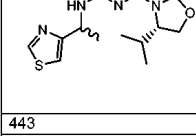
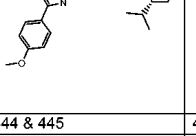
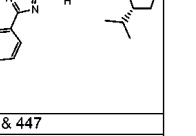
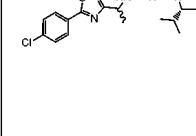
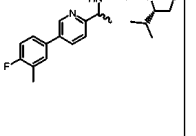
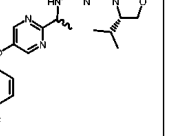


Таблица 9

313 & 314	315 & 316	317 & 318
		
319 & 320	321 & 322	323 & 324
		
325 & 326	327 & 328	329 & 330
		
331 & 332	333 & 334	335 & 336
		
337 & 338	339 & 340	341 & 342

		
343 & 344	345 & 346	347 & 348
		
349 & 350	351 & 352	353 & 354
		
355 & 356	357 & 358	359 & 360
		
361 & 362	363 & 364	365 & 366
		
367 & 368	369 & 370	371 & 372

		
373 & 374	375 & 376	377 & 378
		
379 & 380	381 & 382	383 & 384
		
385 & 386	387 & 388	389 & 390
		
391 & 392	393 & 394	395 & 396
		
397 & 398	399 & 400	401 & 402
		
403 & 404	405 & 406	407 & 408

		
409 & 410	411 & 412	413 & 414
		
415 & 416	417 & 418	419 & 420
		
421 & 422	423 & 424	425 & 426
		
427	428 & 429	430
		
431 & 432	433 & 434	435 & 436
		
437 & 438	439 & 440	441 & 442
		
443	444 & 445	446 & 447
		
448 & 449	450 & 451	452 & 453
		
454 & 455	456	457

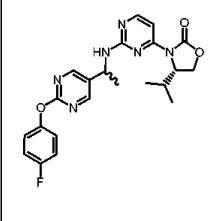
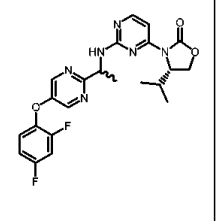
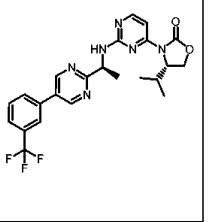
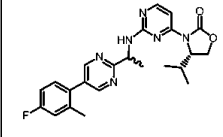
		
458		
		

Таблица 10. Химическое название, химические сдвиги ЯМР, условия для хирального разделения и ЖХМС сигнал для каждого соединения, перечисленного в табл. 9

Пример: название	Условия для хирального разделения, идентификация пика и аналитические данные
313 & 314: 4-(4-метоксифенил)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-(4-феноксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	Хиральное разделение осуществляли при помощи SFC (IA-H, 5 мкМ, 20×50 мм) с использованием 28% MeOH в CO <sub>2</sub> с получением (R)-4-(4-метоксифенил)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-(4-феноксифенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-(4-метоксифенил)-5,5-диметил-3-(2-((S)-1-(4-феноксифенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она. 1-ый пик 313: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,03 (д, J=5,9, 1,6 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,30-7,22 (м, 2H), 7,20-7,14 (м, 2H), 7,06-7,00 (м, 1H), 6,98 (д, J=8,2 Гц, 2H), 6,94-6,86 (м, 4H), 6,83-6,76 (м, 2H), 5,24 (шир.с, 1H), 5,01 (с, 1H),

	<p>4,57 (шир.с, 1H), 3,72 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,24-1,09 (м, 3H), 0,92 (с, 3H); HRMS (B) m/z 511,2326 (M+H)<sup>+</sup>. 2-ой пик 314: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,11 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,51 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 2H), 7,10 (тт, J=7,3, 1,2 Гц, 1H), 7,06-6,90 (м, 6H), 6,89-6,82 (м, 2H), 6,82-6,75 (м, 2H), 5,29 (с, 1H), 5,09 (шир.с, 1H), 4,80 (шир.с, 1H), 3,72 (с, 3H), 1,63 (с, 3H), 1,48 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,01 (с, 3H); HRMS (B) m/z 511,2323 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>315 &amp; 316: (S)-4-метил-4-фенил-3-(2-(1-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он</p>	<p>Хиральное разделение осуществляли при помощи SFC (IA, 5 мкм, 20×250 мм) с использованием 45% iPrOH с 0,2% Et<sub>2</sub>NH в CO<sub>2</sub> с получением (S)-4-метил-4-фенил-3-(2-((R)-1-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-метил-4-фенил-3-(2-((S)-1-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она. 1-ый пик 315: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,19 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,49-7,44 (м, 4H), 7,37-7,28 (м, 4H), 7,26-7,22 (м, 2H), 7,12-7,08 (м, 1H), 4,94 (шир.с, 1H), 4,45 (шир.с, 1H), 4,31-4,27 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,44 (д, J=6,8 Гц, 3H); HRMS (B) m/z 441,2036 (M+H)<sup>+</sup>. 2-ой пик 316: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,67-7,63 (м, 3H), 7,53 (с, 1H), 7,49-7,44 (м, 3H), 7,40-7,37 (м, 2H), 7,33-7,30 (м, 4H), 4,99 (шир.с, 1H), 4,38 (шир.с, 1H), 4,26 (с, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,07 (шир.с, 3H); HRMS (B) m/z 441,2039 (M+H)<sup>+</sup>.</p>

<p>317 &amp; 318: (R)-4-метил-4-фенил-3-(2-(1-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он</p>	<p>Хиральное разделение осуществляли при помощи SFC (IA, 5 мкм, 20×250 мм) с 45% iPrOH, модифицированного при помощи 0,2% Et<sub>3</sub>NH в CO<sub>2</sub> с получением (R)-4-метил-4-фенил-3-(2-((S)-1-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-метил-4-фенил-3-(2-((S)-1-(1-фенил-1H-пиразол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 317: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,20 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,68-7,63 (м, 3H), 7,53 (с, 1H), 7,49-7,44 (м, 3H), 7,41-7,37 (м, 2H), 7,33-7,30 (м, 4H), 4,98 (шир.с, 1H), 4,39 (шир.с, 1H), 4,26 (с, 2H), 2,00 (с, 3H), 1,07 (шир.с, 3H); HRMS (В) m/z 441,2037 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>2-ой пик 318: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,63-7,60 (м, 2H), 7,49-7,44 (м, 4H), 7,36-7,29 (м, 4H), 7,26-7,22 (м, 2H), 7,12-7,08 (м, 1H), 5,02 (шир.с, 1H), 4,45 (шир.с, 1H), 4,31-4,26 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,44 (д, J=6,8 Гц, 3H); HRMS (В) m/z 441,2039 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>319 &amp; 320: (R)-4-(4-фторфенил)-3-(2-(1-(1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-метилоксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли на колонке с силикагелем с нормальной фазой с 10-50% этилацетат/гептан с получением (R)-4-(4-фторфенил)-3-(2-((R)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-метилоксазолидин-2-она и (R)-4-(4-фторфенил)-3-(2-((S)-1-(1-(4-фторфенил)-1H-пиразол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-метилоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 319: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,10 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,53-7,48 (м, 3H),</p>

	<p>7,44 (с, 1H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,22-7,17 (м, 2H), 7,09-7,03 (м, 2H), 7,01-6,95 (м, 2H), 4,98 (шир.с, 1H), 4,33 (шир.с, 1H), 4,15 (кв, J=8,6 Гц, 2H), 1,90 (с, 3H), 1,04 (шир.с, 3H); HRMS (E) m/z 477,1827 (M+H)<sup>+</sup>.</p> <p>2-ой пик 320: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 2H), 7,45-7,39 (м, 3H), 7,31-7,26 (м, 2H), 7,18-7,12 (м, 2H), 6,93 (т, J=8,6 Гц, 2H), 5,01 (шир.с, 1H), 4,50 (шир.с, 1H), 4,30-4,23 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,45 (д, J=6,8 Гц, 3H); HRMS (E) m/z 477,1829 (M+H)<sup>+</sup>.</p>
<p>321 &amp; 322: (S)-4-изопропил-3-(2-(1-(1-(3-метоксифенил)-1H-пиразол-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли на колонке с силикагелем с нормальной фазой с 10-50% этилацетат/гептан с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(1-(3-метоксифенил)-1H-пиразол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(1-(3-метоксифенил)-1H-пиразол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 321: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,18 (дд, J=3,3, 2,5 Гц, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,42 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,38 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,31 (т, J=2,3 Гц, 1H), 7,27 (ддд, J=8,0, 2,1, 0,9 Гц, 1H), 6,89 (ддд, J=8,1, 2,5, 0,9 Гц, 1H), 5,21 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,81-4,73 (м, 1H), 4,44-4,34 (м, 2H), 3,87 (с, 3H), 2,64 (пд, J=7,0, 3,5 Гц, 1H), 1,61 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 3H). HRMS (E) (M+H) 423,2145. Вычислено (M+H) 423,2145.</p> <p>2-ой пик 322: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,18 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,41 (д, J=5,8 Гц,</p>



	<p>1H), 7,37 (т, J=8,2 Гц, 1H), 7,28 (т, J=2,3 Гц, 1H), 7,24 (ддд, J=8,1, 2,1, 0,9 Гц, 1H), 6,88 (ддд, J=8,3, 2,5, 0,9 Гц, 1H), 5,19 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,74 (дт, J=7,6, 3,5 Гц, 1H), 4,42-4,28 (м, 2H), 3,86 (с, 3H), 2,31 (шир.с, 1H), 1,61 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,79 (шир.с, 3H), 0,75-0,64 (шир.м, 3H). HRMS (В) (М+Н) 423,2139. Вычислено (М+Н) 423,2145.</p>
<p>323 &amp; 324: 4-(4-(1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)-5-метил-1H-пиразол-1-ил)бензонитрил</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC. (Колонка: Chiralpak-ID (Semi-Prep 20 мм × 250 мм) Isocratic: 65%CO<sub>2</sub>:35%MeOH (добавка 5 мМ NH<sub>4</sub>OH) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(1-(3-метоксифенил)-1H-пиразол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(1-(3-метоксифенил)-1H-пиразол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 323: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,95-7,88 (м, 2H), 7,75 (с, 1H), 7,73-7,67 (м, 2H), 7,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,19 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,79 (тд, J=5,7, 3,5 Гц, 1H), 4,40 (д, J=5,7 Гц, 2H), 2,65 (пд, J=7,0, 3,6 Гц, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,59 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,00 (д, J=7,0 Гц, 3H). HRMS (В) (М+Н) 432,2138. Вычислено (М+Н) 432,2148.</p> <p>2-ой пик 324: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,97-7,84 (м, 2H), 7,77-7,63 (м, 3H), 7,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,16 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,79 (дт, J=7,5, 3,8 Гц, 1H), 4,43-4,33 (м, 2H), 2,41 (с, 4H), 1,59 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,87 (шир.д, J=7,1 Гц, 3H), 0,80</p>

	(шир.д, J=6,9 Гц, ЗН). HRMS (В) (М+Н) 432,2137. Вычислено (М+Н) 432,2148.
325 & 326: (S)-3-(2-(1-(3,5-диметил-1-фенил-1Н-пиразол-4-ил) этиламино) пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (Колонка AD-H 5ММ 20×250 мм 15% MeOH+DEA) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(3,5-диметил-1-фенил-1Н-пиразол-4-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(3,5-диметил-1-фенил-1Н-пиразол-4-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она. 1-ый пик 325: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,57-7,49 (м, 2H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,42-7,38 (м, 3H), 5,12 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,78 (тд, J=5,6, 3,5 Гц, 1H), 4,44-4,36 (м, 2H), 2,63 (тд, J=7,0, 3,6 Гц, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,32 (с, 3H), 1,59 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,00 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,88 (д, J=7,0 Гц, 3H). HRMS (В) (М+Н) 421,2348. Вычислено (М+Н) 421,2352. 2-ой пик 326: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,18 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,56-7,49 (м, 2H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,40-7,35 (м, 3H), 5,07 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,78 (дт, J=7,8, 3,8 Гц, 1H), 4,44-4,32 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 2,31 (шир.с, 1H) 2,29 (с, 3H), 1,59 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,85 (шир.д, J=7,0 Гц, 3H), 0,77 (шир.д, J=6,9 Гц, 3H). HRMS (В) (М+Н) 421,2347. Вычислено (М+Н) 421,2352.
327 & 328: (S)-3-(2-(1-(4-(1Н-имидазол-1-ил) фенил) этиламино) пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	Разделение осуществляли при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой (10-85% ACN/вода 0,1% NH <sub>4</sub> OH модификатор) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(4-(1Н-имидазол-1-ил) фенил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она

	<p>и (S)-3-(2-((S)-1-(4-(1H-имидазол-1-ил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она. 1-ый пик 327: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,25-8,00 (м, 2H), 7,53 (д, J=0,7 Гц, 5H), 7,38 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 5,04 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,50 (шир.с, 1H), 4,40-4,19 (м, 2H), 2,68 (пд, J=7,0, 3,6 Гц, 1H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,02 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,87 (д, J=7,0 Гц, 3H). HRMS (B) (M+H) 393,2042. Вычислено (M+H) 393,2039.</p> <p>2-ой пик 328: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,16 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,10 (т, J=1,2 Гц, 1H), 7,55 (т, J=1,4 Гц, 1H), 7,52 (с, 4H), 7,38 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,15 (т, J=1,2 Гц, 1H), 5,12 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,44-4,23 (м, 2H), 1,84 (шир.с, 1H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,71 (шир.с, 3H). HRMS (B) (M+H) 393,2026. Вычислено (M+H) 393,2039.</p>
329 & 330: (S)-3-(2-(1-(3-фтор-4-(пиридин-3-илокси)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (колонокка AD-H 5мм 20×250мм колонка 15% MeOH+DEA) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(3-фтор-4-(пиридин-3-илокси)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(пиридин-3-илокси)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она. 1-ый пик 329: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,32-8,23 (м, 2H), 8,15 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,45-7,35 (м, 3H), 7,31 (дд, J=11,8, 2,0 Гц, 1H), 7,26 (дд, J=8,5, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (т, J=8,2 Гц, 1H),</p>

	<p>5,15-4,95 (м, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,41-4,26 (м, 2H), 2,68 (дд, J=7,1, 3,6 Гц, 1H), 1,56 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,01 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 3H). HRMS(B) (M+N) 438,1935. Вычислено (M+N) 438,1941.</p> <p>2-ой пик 330: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,28 (дд, J=4,7, 1,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43-7,40 (м, 2H), 7,36 (дд, J=8,4, 2,9, 1,5 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=11,8, 2,0 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 7,19 (т, J=8,2 Гц, 1H), 5,10 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 4,72 (шир.с, 1H), 4,43-4,29 (м, 2H), 1,93 (шир.с, 1H), 1,55 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,78 (шир.с, 3H), 0,69 (шир.с, 3H). HRMS(B) (M+N) 438,1928. Вычислено (M+N) 438,1941.</p>
<p>331 &amp; 332: (4S)-4-изопропил-3-(2-((1-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (колонок IA-N 5 мм 20×250 мм колонка 30% MeOH) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 331: HRMS(B) (M+) 426,2267, RT=2,45 мин.</p> <p>2-ой пик 332: HRMS(B) (M+) 426,2267, RT=2,37 мин.</p>
<p>333 &amp; 334: (R)-3-(2-(1-(3,4-дихлорфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли на колонке с силикагелем с нормальной фазой с 10-40% этилацетат/гептан с получением (R)-3-(2-((S)-1-(3,4-дихлорфенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-она и (R)-3-(2-((R)-1-(3,4-</p>

	<p>дихлорфенил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-она.  1-ый пик 333: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,49 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,85-7,74 (м, 5H), 7,74-7,68 (м, 1H), 7,66-7,61 (м, 2H), 7,55 (дд, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 5,90 (дд, J=8,9, 4,0 Гц, 1H), 5,14 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,97-4,89 (м, 1H), 4,56 (дд, J=8,8, 4,1 Гц, 1H), 1,60 (д, J=7,0 Гц, 3H). HRMS (B) (M+N) 429,0899. Вычислено (M+N) 429,0885.  2-ой пик 334: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,50 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,79 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (дт, J=4,6, 2,3 Гц, 3H), 7,45 (дд, J=6,4, 2,9 Гц, 2H), 7,31 (дд, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 6,16 (дд, J=8,6, 3,5 Гц, 1H), 5,26 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 5,16 (т, J=8,6 Гц, 1H), 4,97-4,88 (м, 1H), 4,56 (дд, J=8,8, 3,6 Гц, 1H), 1,80 (д, J=7,0 Гц, 3H). HRMS (B) (M+N) 429,0887. Вычислено (M+N) 429,0885.</p>
<p>335 &amp; 336: (S)-4-изопропил-3-(2-(1-(4-(пиридин-3-ил) фенил) этиламино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (колонка IA-N 5 мм 20×250 мм колонка 40% MeOH, 10мМ NH<sub>4</sub>OH) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(4-(пиридин-3-ил) фенил) этил) амино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-(пиридин-3-ил) фенил) этил) амино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-она.  1-ый пик 335: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,81 (шир.с, 1H), 8,52 (шир.с, 1H), 8,14 (шир.с, 1H), 8,10 (дт, J=8,2, 1,7 Гц, 1H), 7,71-7,59 (м, 2H), 7,58-7,46 (м, 3H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,04 (дд, J=11,2, 5,3 Гц,</p>

	<p>1H), 4,50 (шир.с, 1H), 4,40-4,19 (м, 2H), 2,69 (ддд, J=10,4, 7,0, 3,5 Гц, 1H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,03 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,88 (д, J=7,0 Гц, 3H). HRMS (B) (M+N) 404,2085. Вычислено (M+N) 404,2086.</p> <p>2-ой пик 336: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,82 (шир.с, 1H), 8,55 (шир.с, 1H), 8,17 (шир.с, 1H), 8,09 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,70-7,59 (м, 2H), 7,54 (шир.с, 1H), 7,51-7,45 (м, 2H), 7,38 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,11 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,66 (шир.с, 1H), 4,36-4,30 (м, 2H), 1,80 (шир.с, 1H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,67 (шир.с, 3H), 0,56 (шир.с, 3H). HRMS (B) (M+N) 404,2079. Вычислено (M+N) 404,2086.</p>
<p>337 &amp; 338: (S)-4-изопропил-3-(2-(1-(4-(пиридин-4-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли на колонке с силикагелем с нормальной фазой с 20-100% этилацетат/гептан с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(4-(пиридин-4-ил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-(пиридин-4-ил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 337: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,58 (шир.с, 2H), 8,14 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,83-7,66 (м, 4H), 7,60-7,46 (м, 2H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,15-4,96 (м, 1H), 4,48 (шир.с, 1H), 4,38-4,15 (м, 2H), 2,69 (ддр, J=10,5, 7,0, 3,5 Гц, 1H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,03 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 3H). HRMS (B) (M+N) 404,2068. Вычислено (M+N) 404,2086.</p> <p>2-ой пик 338: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,59 (шир.с, 2H), 8,17 (шир.с, 1H), 7,80-7,68 (м, 4H), 7,56-7,44 (м,</p>

	<p>2H), 7,38 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,11 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,65 (шир.с, 1H), 4,31 (дт, J=17,1, 9,0 Гц, 2H), 1,76 (шир.с, 1H), 1,58 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,66 (шир.с, 3H), 0,55 (шир.с, 3H). HRMS(B) (M+N) 404,1939. Вычислено (M+N) 404,2086.</p>
<p>339 &amp; 340: (S)-4-изопропил-3-(2-(1-(4-(метил(фенил)амино)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли на колонке с силикагелем с нормальной фазой с 40-100% этилацетат/гептан с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(4-(метил(фенил)амино)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-(метил(фенил)амино)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 339: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,31-7,18 (м, 4H), 7,03-6,94 (м, 4H), 6,91 (тт, J=7,4, 1,1 Гц, 1H), 4,99-4,93 (м, 1H), 4,57 (шир.с, 1H), 4,42-4,27 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,68 (дкв, J=10,5, 6,9, 3,4 Гц, 1H), 1,53 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,01 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,88 (д, J=7,0 Гц, 3H). HRMS(B) (M+N) 432,2390. Вычислено (M+N) 432,2400.</p> <p>2-ой пик 340: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,15 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,37 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,30-7,18 (м, 4H), 7,02-6,92 (м, 4H), 6,89 (тт, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 5,04 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,77-4,67 (м, 1H), 4,43-4,26 (м, 2H), 3,27 (с, 3H), 2,11 (шир.с, 1H), 1,52 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,79 (шир.с, 3H), 0,68 (шир.с, 3H). HRMS(B) (M+N) 432,2386. Вычислено (M+N) 432,2400.</p>
<p>341 &amp; 342: S)-3-(2-(1-(3-фтор-</p>	<p>Разделение осуществляли при</p>

<p>4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил) фенил) этиламино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он</p>	<p>помощи хиральной колонки SFC (IC 20×250мм 45% IPA в CO<sub>2</sub>, 75г/мин. поток) с получением (S)-3-(2-(((R)-1-(3-фтор-4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил) фенил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-(((S)-1-(3-фтор-4-(4-метил-1H-пиразол-1-ил) фенил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 341: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,15 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,81 (дт, J=2,9, 0,9 Гц, 1H), 7,66 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36-7,25 (м, 2H), 5,01 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,46 (шир.с, 1H), 4,38-4,25 (м, 2H), 2,68 (пд, J=7,0, 3,5 Гц, 1H), 2,17 (д, J=0,6 Гц, 3H), 1,56 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,02 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,87 (д, J=6,9 Гц, 3H). HRMS (B) (M+N) 425,2089. Вычислено (M+N) 425,2101.</p> <p>2-ой пик 342: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,17 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,80 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,66 (т, J=8,3 Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 2H), 5,10 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,69 (шир.с, 1H), 4,43-4,24 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,80 (шир.с, 1H), 1,56 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,73 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H). HRMS (B) (M+N) 425,2081. Вычислено (M+N) 424,2101.</p>
<p>343 &amp; 344: (S)-3-(2-(1-(4-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил) фенил) этиламино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (колонка IA 20×250мм колонка 25% MeOH, 0,2% DEA) с получением (S)-3-(2-(((R)-1-(4-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил) фенил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она и</p>



	<p>(S)-3-(2-((S)-1-(4-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил оксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 343: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,14 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,56-7,48 (м, 2H), 7,41-7,34 (м, 3H), 6,06 (с, 1H), 5,07-5,02 (м, 1H), 4,46 (шир.с, 1H), 4,39-4,22 (м, 2H), 2,79-2,60 (м, 1H), 2,26 (с, 3H), 2,24 (с, 3H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,02 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 3H). HRMS (B) (M+N) 421,2332. Вычислено (M+N) 421,2352.</p> <p>2-ой пик 344: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,15 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,55-7,47 (м, 2H), 7,41-7,33 (м, 3H), 6,06 (с, 1H), 5,17 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,74 (шир.с, 1H), 4,45-4,19 (м, 2H), 2,26 (с, 3H), 2,25 (с, 3H), 2,07 (шир.с, 1H), 1,56 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,80 (шир.с, 3H), 0,65 (шир.с, 3H). HRMS (B) (M+N) 421,2335. Вычислено (M+N) 421,2352.</p>
345 & 346: (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкм, 20×250 мм колонка, 80 мл/мин., 99 бар, элюируя 10% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(5-метил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 345: HRMS (B) m/z 333,1668 (M+N)<sup>+</sup>. RT=1,96 МИНУТ.</p> <p>2-ой пик 346: HRMS (B) m/z 333,1668 (M+N)<sup>+</sup>. RT=1,58 МИНУТ.</p>
347 & 348: (S)-4-изопропил-3-	Разделение осуществляли при

<p>(2-((1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он</p>	<p>помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкм, 20×250 мм колонка, 80 мл/мин., 99 бар, элюируя 10% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(1-метил-1H-1,2,4-триазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она. 1-ый пик 347: HRMS(B) m/z 332,1831 (M+H)<sup>+</sup>. RT=1,68 минут. 2-ой пик 348: HRMS(B) m/z 332,1833 (M+H)<sup>+</sup>. RT=1,57 минут.</p>
<p>349 &amp; 350: (S)-3-(2-((1-(имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкм, 20×250 мм колонка, 80 мл/мин., 99 бар, элюируя 10% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-6-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-она. 1-ый пик 349: HRMS(B) m/z 374,1384 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,01 минут. 2-ой пик 350: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (с, 1H), 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,38 (д, J=5,8 Гц, 1H), 5,13 (с, 1H), 4,60 (дт, J=8,3, 3,3 Гц, 1H), 4,33-4,07 (м, 2H), 2,25 (шир., 1H), 1,57 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,84-0,52 (шир., 6H). HRMS(B) m/z 373,1321 (M<sup>+</sup>), RT=1,88 мин.</p>
<p>351 &amp; 352: (S)-3-(2-((1-(1-этил-1H-1,2,4-триазол-5-</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной</p>

<p>ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) - 4-изопропиллоксазолидин-2-он</p>	<p>колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 80 мл/мин., 99 бар, элюируя 10% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(1-этил-1H-1,2,4-триазол-5-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(1-этил-1H-1,2,4-триазол-5-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 351: HRMS (B) m/z 346,1985 (M+H)<sup>+</sup>. RT=1,89 минут.</p> <p>2-ой пик 352: HRMS (B) m/z 346,1983 (M+H)<sup>+</sup>, RT=1,75 минут.</p>
<p>353 &amp; 354: (S)-3-(2-((1-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) - 4-изопропиллоксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 80 мл/мин., 99 бар, элюируя 10% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(4-этил-4H-1,2,4-триазол-3-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 353: HRMS (B) m/z 346,1984 (M+H)<sup>+</sup>. RT=1,80 минут.</p> <p>2-ой пик 354: HRMS (B) m/z 346,1982 (M+H)<sup>+</sup>, RT=1,77 минут.</p>
<p>355 &amp; 356: (S)-3-(2-((1-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) - 4-изопропиллоксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 75 мл/мин., 120 бар, элюируя 20-30% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(имидазо[2,1-b]тиазол-6-</p>

	<p>ил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 355: HRMS (B) m/z 373,1436 (M+H)<sup>+</sup>. RT=1,92 минут.</p> <p>2-ой пик 356: HRMS (B) m/z 373,1439 (M+H)<sup>+</sup>, RT=1,84 минут.</p>
357 & 358: N-(4-(1-((4-(S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил) пиримидин-2-ил) амино) этил) фенил) метансульфонамид	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкм, 20×250 мм колонка, 80 мл/мин., 96 бар, элюируя 25% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением N-(4-(R)-1-((4-(S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил) пиримидин-2-ил) амино) этил) фенил) метансульфонамида и N-(4-(S)-1-((4-(S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил) пиримидин-2-ил) амино) этил) фенил) метансульфонамида.</p> <p>1-ый пик 357: HRMS (B) m/z 420,1689 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,08 минут.</p> <p>2-ой пик 358: HRMS (B) m/z 420,1687 (M+H)<sup>+</sup>, RT=1,98 минут.</p>
359 & 360: (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он	<p>Разделение осуществляли при помощи хроматографии на силикагеле (10-40% EtOAc/гептан) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(3-(пиридин-2-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 359: HRMS (B) m/z 396,1784 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,26 минут.</p> <p>2-ой пик 360: HRMS (B) m/z 396,1784 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,20 минут.</p>
361 & 362: (S)-4-изопропил-3-	Разделение осуществляли при

<p>(2-((1-(3-(пара-толил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он</p>	<p>помощи хроматографии на силикагеле (10-40% EtOAc/гептан) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(3-(пара-толил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(3-(пара-толил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она. 1-ый пик 361: HRMS(B) m/z 409,1985 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,88 минут. 2-ой пик 362: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,24 (д, J=5,8 Гц, 1H), 8,03 (д, J=5,9 Гц, 2H), 7,59 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 2H), 5,41 (b, 1H), 4,67 (дт, J=8,2, 3,3 Гц, 1H), 4,36-4,18 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,29-2,13 (м, 1H), 1,78 (д, J=7,2 Гц, 3H), 0,81 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,73 (д, J=7,0 Гц, 3H). HRMS(B) m/z 409,1985 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,85 мин.</p>
<p>363 &amp; 364: (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(4-(метилсульфонил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкм, 20×250 мм колонка, 74 мл/мин., 100 бар, элюируя 25% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-(метилсульфонил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она. 1-ый пик 363: HRMS(B) m/z 405,1594 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,26 минут. 2-ой пик 364: HRMS(B) m/z 405,1595 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,14 минут.</p>
<p>365 &amp; 366: (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии</p>

<p>ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он</p>	<p>(AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 80 мл/мин., 100 бар, элюируя 20% IPA/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(3-метил-1,2,4-оксадиазол-5-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-она. 1-ый пик 365: HRMS (B) m/z 333,1679 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,19 минут. 2-ой пик 366: HRMS (B) m/z 333,1680 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,12 минут.</p>
<p>367 &amp; 368: (S)-3-(2-((1-(3-этилизоксазол-5-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) -4-изопропилоксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 79 мл/мин., 100 бар, элюируя 20% IPA/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(3-этилизоксазол-5-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) -4-изопропилоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(3-этилизоксазол-5-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) -4-изопропилоксазолидин-2-она. 1-ый пик 367: HRMS (B) m/z 346,1886 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,51 минут. 2-ой пик 368: HRMS (B) m/z 346,1882 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,45 минут.</p>
<p>369 &amp; 370: (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(3-пропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 75 мл/мин., 100 бар, элюируя 20% IPA/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(3-пропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(3-пропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил) этил) амино) пиримидин-4-</p>

	<p>ил) оксазолидин-2-она. 1-ый пик 369: HRMS (B) m/z 361,1989 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,52 минут. 2-ой пик 370: HRMS (B) m/z 361,1985 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,49 минут.</p>
371 & 372: (S)-3-(2-((1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкм, 20×250 мм колонка, 80 мл/мин., 100 бар, элюируя 15% IPA/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(3-циклопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она. 1-ый пик 371: HRMS (B) m/z 359,1830 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,42 минут. 2-ой пик 372: HRMS (B) m/z 359,1833 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,37 минут.</p>
373 & 374: (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкм, 20×250 мм колонка, 80 мл/мин., 100 бар, элюируя 20% IPA/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(3-изопропил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она. 1-ый пик 373: HRMS (B) m/z 361,1990 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,58 минут. 2-ой пик 374: HRMS (B) m/z 361,1987 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,54 минут.</p>
375 & 376: (S)-3-(2-((1-(1-этил-1H-пиразол-3-	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной</p>

ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) - 4-изопропиллоксазолидин-2-он	<p>колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 78 мл/мин., 100 бар, элюируя 20% IPA/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(1-этил-1H-пиразол-3-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(1-этил-1H-пиразол-3-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 375: HRMS (B) m/z 345,2046 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,31 МИНУТ.</p> <p>2-ой пик 376: HRMS (B) m/z 345,2050 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,26 МИНУТ.</p>
377 & 378: (S)-3-(2-((1-(2-гидроксифенил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он	<p>Разделение осуществляли при помощи хиральной колоночной хроматографии (OJ-H, 4,6×250 мм колонка, 1 мл/мин., элюируя 25% этанол/гептан) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(2-гидроксифенил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(2-гидроксифенил) этил) амино) пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 377: HRMS (B) m/z 343,1767 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,41 МИНУТ.</p> <p>2-ой пик 378: HRMS (B) m/z 343,1767 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,36 МИНУТ.</p>
379 & 380: (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(5-метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 874 мл/мин., 100 бар, элюируя 30% IPA/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(5-метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил) этил) амино) пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(5-метил-1-фенил-1H-1,2,3-триазол-4-ил) этил) амино) пиримидин-4-</p>



	<p>ил) оксазолидин-2-она. 1-ый пик 379: HRMS (B) m/z 408,2135 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,37 минут. 2-ой пик 380: HRMS (B) m/z 408,2140 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,31 минут.</p>
381 & 382: (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 74 мл/мин., 100 бар, элюируя 20%-35% IPA/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(3-фенил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она. 1-ый пик 381: HRMS (B) m/z 395,1792 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,63 минут. 2-ой пик 382: HRMS (B) m/z 395,1818 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,58 мин.</p>
383 & 384: (S)-3-(2-((R)-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (IA, 20×250 мм колонка, 74 мл/мин., 99 бар, элюируя 45% MeOH с 5 мМ NH<sub>4</sub>OH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она. 1-ый пик 383: HRMS (B) m/z 367,1862 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,10 минут. 2-ой пик 384: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,19 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,94 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,47 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,38 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,46 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,30-5,08 (м, 1H), 4,73-4,51 (м, 1H), 4,28</p>

	(т, J=8,8 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=9,0, 3,1 Гц, 1H), 1,78 (дд, J=31,8, 17,0 Гц, 1H), 1,66 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,56 (с, 6H). HRMS(B) m/z 367,1870 (M+H) <sup>+</sup> , RT=2,00 мин.
385 & 386: (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкм, 20×250 мм колонка, 80 мл/мин., 99 бар, элюируя 20% IPA/CO <sub>2</sub> ) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(1-метил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она. 1-ый пик 385: HRMS(B) m/z 381,2026 (M+H) <sup>+</sup> . RT=2,05 минут. 2-ой пик 386: HRMS(B) m/z 381,2022 (M+H) <sup>+</sup> , RT=1,96 мин.
387 & 388: (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкм, 20×250 мм колонка, 80 мл/мин., 100 бар, элюируя 25% IPA/CO <sub>2</sub> ) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она. 1-ый пик 387: HRMS(B) m/z 383,1811 (M+H) <sup>+</sup> . RT=1,90 минут. 2-ой пик 388: HRMS(B) m/z 383,1815 (M+H) <sup>+</sup> , RT=1,85 минут.
389 & 390: (S)-3-(2-((1-(бензо[d]тиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (ID, 5 мкм, 20×250 мм

	<p>колонка, 74 мл/мин., 100 бар, элюируя 35% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(бензо[d]тиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 389: HRMS(B) m/z 384,1488 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,44 минут.</p> <p>2-ой пик 390: HRMS(B) m/z 384,1473 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,36 минут.</p>
<p>391 &amp; 392: (S)-3-(2-((1-(индолизин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (OJ, 5 мкм, 20×250 мм колонка, 75 мл/мин., 120 бар, элюируя 15-55% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(индолизин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(индолизин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 391: HRMS(B) m/z 366,1926 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,66 минут.</p> <p>2-ой пик 392: HRMS(B) m/z 366,1918 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,63 минут.</p>
<p>393 &amp; 394: (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(3-(2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкм, 20×250 мм колонка, 80 мл/мин., 100 бар, элюируя 5-55% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(3-(2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(3-(2-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-</p>

	<p>ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 393: HRMS (B) m/z 425,1925 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,57 минут.</p> <p>2-ой пик 394: HRMS (B) m/z 425,1916 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,52 минут.</p>
<p>395 &amp; 396: (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(3-(3-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (TA, 5 мкм, 20×250 мм колонка, 74 мл/мин., 100 бар, элюируя 25% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(3-(3-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(3-(3-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 395: HRMS (B) m/z 425,1924 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,60 минут.</p> <p>2-ой пик 396: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,56 (дт, J=7,7, 1,2 Гц, 1H), 7,49 (дт, J=3,7, 1,8 Гц, 2H), 7,29 (т, J=8,0 Гц, 2H), 6,96 (ддд, J=8,3, 2,7, 0,9 Гц, 1H), 5,34 (ш, 1H), 4,58 (дт, J=8,2, 3,3 Гц, 1H), 4,37-4,03 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 2,12 (шир., 1H), 1,68 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,73 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,65 (д, J=7,0 Гц, 3H). HRMS (B) m/z 425,1924 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,54 мин.</p>
<p>397 &amp; 398: (S)-3-(2-((1-(3-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H, 5 мкм, 20×250 мм колонка, 75 мл/мин., 100 бар, элюируя 20% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(3-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-</p>

	<p>2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(3-(3-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 397: HRMS(B) m/z 413,1729 (M+N)<sup>+</sup>. RT=2,66 минут.</p> <p>2-ой пик 398: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,86 (дт, J=7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,77 (ддд, J=9,4, 2,7, 1,5 Гц, 2H), 7,60 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,46 (тд, J=8,0, 5,7 Гц, 1H), 7,22 (тдд, J=8,4, 2,6, 1,0 Гц, 1H), 5,44 (шир., 1H), 4,68 (дт, J=8,3, 3,3 Гц, 1H), 4,44-4,11 (м, 2H), 2,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 1,78 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,83 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,75 (д, J=6,9 Гц, 3H). HRMS(B) m/z 413,1732 (M+N)<sup>+</sup>, RT=2,61 мин.</p>
<p>399 &amp; 400: (S)-3-(2-((1-(3-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (ТА, 5 мкм, 20×250 мм колонка, 74 мл/мин., 99 бар, элюируя 15% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(3-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(3-циклопентил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 399: HRMS(B) m/z 387,2133 (M+N)<sup>+</sup>. RT=2,54 минут.</p> <p>2-ой пик 400: HRMS(B) m/z 387,2117 (M+N)<sup>+</sup>, RT=2,50 минут.</p>
<p>401 &amp; 402: (S)-3-(2-((1-(3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (ТА, 5 мкм, 20×250 мм колонка, 74 мл/мин., 99 бар,</p>

	<p>элюируя 30% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(3-циклогексил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 401: HRMS (B) m/z 401,2277 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,71 минут.</p> <p>2-ой пик 402: HRMS (B) m/z 401,2288 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,68 минут.</p>
<p>403 &amp; 404: (S)-3-(2-((1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (IA, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 74 мл/мин., 100 бар, элюируя 15% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(3-(трет-бутил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 403: HRMS (B) m/z 375,2131 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,47 минут.</p> <p>2-ой пик 404: HRMS (B) m/z 375,2130 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,44 минут.</p>
<p>405 &amp; 406: (S)-3-(2-((1-(3-изобутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (IA, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 74 мл/мин., 100 бар, элюируя 15% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(3-изобутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(3-</p>

	<p>изобутил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 405: HRMS (B) m/z 375,2120 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,45 минут.</p> <p>2-ой пик 406: HRMS (B) m/z 375,2135 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,44 минут.</p>
407 & 408: (S)-3-(2-((1-(5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (IA, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 74 мл/мин., 99 бар, элюируя 30% IPA/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 407: HRMS (B) m/z 413,1713 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,31 минут.</p> <p>2-ой пик 408: HRMS (B) m/z 413,1721 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,25 минут.</p>
409 & 410: (S)-3-(2-((1-(бензо[d]оксазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (IA, 5 мкМ, 20×250 мм колонка, 74 мл/мин., 99 бар, элюируя 25% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(бензо[d]оксазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(бензо[d]оксазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 409: HRMS (B) m/z 368,1729 (M+H)<sup>+</sup>. RT=2,66 минут.</p> <p>2-ой пик 410: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80-7,61 (м,</p>

	<p>1H), 7,54 (с, 1H), 7,51-7,42 (м, 2H), 7,40-7,21 (м, 2H), 6,40 (шир., 1H), 5,39 (с, 1H), 4,64 (дт, J=8,1, 3,2 Гц, 1H), 4,36-4,17 (м, 2H), 2,11 (шир., 1H), 1,77 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,64 (шир., 6H). HRMS (B) m/z 368,1727 (M+N)<sup>+</sup>, RT=2,60 мин.</p>
<p>411 &amp; 412: (S)-3-(2-((1-(4-(4-хлорфенил)-5-метилтиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил оксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи хроматографии на силикагеле (10-50% EtOAc/гептан) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(4-(4-хлорфенил)-5-метилтиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил оксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(4-(4-хлорфенил)-5-метилтиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил оксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 411: HRMS (B) m/z 458,1401 (M+N)<sup>+</sup>. RT=3,02 минут.</p> <p>2-ой пик 412: HRMS (B) m/z 458,1401 (M+N)<sup>+</sup>, RT=2,92 минут.</p>
<p>413 &amp; 414: (S)-3-(2-((1-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил оксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H колонка (80 г/мин., 80 бар, 20×250 мм), элюируя 15% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил оксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(3-этил-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил оксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 413: HRMS (B) m/z 346,1753 RT=2,13 минут.</p> <p>2-ой пик 414: HRMS (B) m/z 346,1753 RT=2,05 минут.</p>
<p>415 &amp; 416: (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(4-метилтиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H колонка (75 мл/мин., 120 бар, 20×250 мм), элюируя 10-25% MeOH/CO<sub>2</sub>) с</p>



	<p>получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(4-метилтиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-метилтиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 415: HRMS (B) m/z 347,1416 RT=2,25 минут.</p> <p>2-ой пик 416: HRMS (B) m/z 347,1416 RT=2,17 минут.</p>
417 & 418: (S)-4-изопропил-3-(2-(1-(тиофен-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H колонка (75 мл/мин., 120 бар, 20×250 мм), элюируя 10-25% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(тиофен-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(тиофен-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 417: HRMS (B) m/z 332,1307 RT=2,54 минут.</p> <p>2-ой пик 418: HRMS (B) m/z 332,1307 RT=2,53 минут.</p>
419 & 420: (S)-3-(2-((1-(фуран-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD-H колонка (75 мл/мин., 120 бар, 20×250 мм), элюируя 10-25% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((S)-1-(фуран-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((R)-1-(фуран-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 419: HRMS (B) m/z 316,1535 RT=2,37 минут.</p> <p>2-ой пик 420: HRMS (B) m/z 316,1535 RT=2,39 минут.</p>
421 & 422: (S)-4-изопропил-3-(2-(1-(3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (IA колонка (75 мл/мин., 120</p>

ил) оксазолидин-2-он	бар, 20×250 мм), элюируя 15-25% MeOH/CO <sub>2</sub> ) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(3-(пиридин-4-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она. 1-ый пик 421: HRMS (B) m/z 395,1706 RT=1,75 минут. 2-ой пик 422: HRMS (B) m/z 395,1706 RT=2,25 минут.
423 & 424: (S)-3-(2-((1-(3-(2-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил)оксазолидин-2-он	Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (IA колонка (75 мл/мин., 120 бар, 20×250 мм), элюируя 15-25% MeOH/CO <sub>2</sub> ) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(3-(2-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил)оксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(3-(2-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил)оксазолидин-2-она. 1-ый пик 423: HRMS (B) m/z 428,1364 RT=3,01 минут. 2-ой пик 424: HRMS (B) m/z 428,1364 RT=2,79 минут.
425 & 426: (S)-3-(2-((1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил)оксазолидин-2-он	Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (IA колонка (75 мл/мин., 120 бар, 20×250 мм), элюируя 15-25% MeOH/CO <sub>2</sub> ) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил)оксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил)оксазолидин-2-она. 1-ый пик 425: HRMS (B) m/z

	<p>428,1364 RT=2,65 минут. 2-ой пик 426: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,22 (д, J=5,8 Гц, 1,0H), 8,08-7,97 (м, 2,07H), 7,63-7,40 (м, 3,09H), 5,41 (кв, J=7,2 Гц, 1,04H), 4,75-4,63 (м, 0,97H), 4,33 (д, J=6,3 Гц, 2,18H), 1,76 (д, J=7,2 Гц, 3,31H), 1,07-0,85 (м, 0,95H), 0,70 (д, J=38,0 Гц, 5,81H). HRMS (B) m/z 428,1364.</p>
<p>427: (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (IA колонка (75 мл/мин., 120 бар, 20×250 мм), элюируя 15-25% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-(((R)-1-(3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(3-(пиридин-3-ил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она. 2-ой пик 427: HRMS (B) m/z 395,1706 RT=2,24 минут.</p>
<p>428 &amp; 429: (S)-3-(2-((1-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD колонка (75 г/мин., 120 бар, 20×250 мм), элюируя 25% IPA/0,2% DEA/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-(((R)-1-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-(((S)-1-(1-этил-1H-пиразол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она. 1-ый пик 428: HRMS (B) m/z 345,2005 (M+H) RT=2,28 минут. 2-ой пик 429: HRMS (B) m/z 345,2044 (M+H) RT=2,21 минут.</p>
<p>430: (S)-4-изопропил-3-(2-</p>	<p>Разделение осуществляли при</p>

<p>((S)-1-(3-(мета-толил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он</p>	<p>помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD колонка (75 г/мин., 120 бар, 20×250 мм), элюируя 25-35% IPA/0,2% DEA/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(3-(мета-толил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(3-(мета-толил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она. 2-ой пик 430: HRMS (B) m/z 345,2044 (M+N) RT=2,82 минут.</p>
<p>431 &amp; 432: (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(2-фенилтиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD колонка (75 г/мин., 120 бар, 20×250 мм), элюируя 40% IPA/0,2% DEA/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(2-фенилтиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(2-фенилтиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она. 1-ый пик 431: HRMS (B) m/z 409,1573 RT=2,33 минут. 2-ой пик 432: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,19 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,92-7,78 (м, 2H), 7,65 (д, J=1,1 Гц, 1H), 7,53-7,27 (м, 4H), 5,43 (кв, J=6,9 Гц, 1H), 4,74 (дт, J=7,8, 3,7 Гц, 1H), 4,41-4,20 (м, 2H), 2,16 (с, 1H), 1,69 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,15 (д, J=6,1 Гц, 1H), 0,88-0,49 (м, 6H). HRMS (B) m/z 409,1573.</p>
<p>433 &amp; 434: (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(3-(о-толил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AD колонка (75 г/мин., 120 бар, 20×250 мм), элюируя 25-40% IPA/0,2% DEA/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-4-изопропил-</p>

	<p>3-(2-((R)-1-(3-(o-толил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(3-(o-толил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 433: HRMS (B) m/z 409,1 (M+H) RT=2,25 минут.</p> <p>2-ой пик 434: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,20 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=7,7, 1,4 Гц, 1H), 7,47 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,41-7,25 (м, 3H), 5,40 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,44-4,22 (м, 2H), 3,34 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,75 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,15 (д, J=6,1 Гц, 1H), 0,69 (д, J=35,0 Гц, 6H). HRMS (B) m/z 409,1 (M+H).</p>
<p>435 &amp; 436: 4-(1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)-N,N-диметилбензолсульфонамид</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AS-H колонка (80 г/мин., 120 бар, 20×250 мм), элюируя 15% IPA/0,2% DEA/CO<sub>2</sub>) с получением 4-((R)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)-N,N-диметилбензолсульфонамида и 4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)-N,N-диметилбензолсульфонамида.</p> <p>1-ый пик 435: HRMS (B) m/z 433,1784 RT=2,45 минут.</p> <p>2-ой пик 436: HRMS (B) m/z 433,1784 RT=2,32 минут.</p>
<p>437 &amp; 438: (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(тиазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (IC колонка (75 г/мин., 120 бар, 20×250 мм), элюируя 25% IPA/0,2% DEA/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(тиазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-</p>

	<p>4-изопропил-3-(2-((R)-1-(тиазол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она.  1-ый пик 437: HRMS (B) m/z 333,1259 RT=1,88 минут.  2-ой пик 438: HRMS (B) m/z 333,1259 RT=1,98 минут.</p>
<p>439 &amp; 440: (S)-4-изопропил-3-(2-((1-(3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AI колонка (70 г/мин., 120 бар, 20x250 мм), элюируя 20% IPA/0,2% DEA/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она.  1-ый пик 438: HRMS (B) m/z 425,1921 (M+H) RT=2,49 минут.  2-ой пик 439: HRMS (B) m/z 425,1923 (M+H) RT=2,42 минут.</p>
<p>441 &amp; 442: (S)-3-(2-((1-(3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (AI колонка (70 г/мин., 120 бар, 20x250 мм), элюируя 25% IPA/0,2% DEA/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она.  1-ый пик 441: HRMS (B) m/z 413,1719 (M+H) RT=2,58 минут.  2-ой пик 442: HRMS (B) m/z 413,1719 (M+H) RT=2,52 минут.</p>

<p>443: (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилноксазолидин-2-он</p>	<p><b>МИНУТ.</b></p> <p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (ID-H колонка (80 г/мин., 120 бар, 20×250 мм), элюируя 30% MeOH/CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(5-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилноксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилноксазолидин-2-она.</p> <p>2-ой пик 443: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,25-8,03 (м, 6H), 7,71-7,55 (м, 4H), 7,44 (д, J=5,7 Гц, 2H), 5,26 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,71 (д, J=7,9 Гц, 2H), 4,46-4,26 (м, 4H), 3,37 (с, 1H), 2,66 (гепт.д, J=7,0, 3,3 Гц, 2H), 1,69 (д, J=7,1 Гц, 6H), 1,17 (д, J=6,2 Гц, 1H), 1,04 (д, J=7,1 Гц, 6H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 6H). HRMS (B) m/z 428,1364 RT=2,77 мин.</p>
<p>444 &amp; 445: (S)-3-(2-(1-(5-(4-фтор-3-метилфенил)пиридин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилноксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи хроматографии на силикагеле (10-100% EtOAc/гептан) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(5-(4-фтор-3-метилфенил)пиридин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилноксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фтор-3-метилфенил)пиридин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилноксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 444: HRMS (B) m/z 436,2126 (M+H)<sup>+</sup>, RT=2,78 минут.</p> <p>2-ой пик 445: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,75 (дд, J=2,3, 0,9 Гц, 1H), 8,23 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,1, 2,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,41-7,27 (м,</p>

	<p>3H), 7,12 (дл, J=9,4, 8,4 Гц, 1H), 5,95 (д, J=6,5 Гц, 1H), 5,16 (шир.с, 1H), 4,66 (шир.с, 1H), 4,34-4,19 (м, 2H), 2,37 (д, J=1,9 Гц, 3H), 1,93 (шир.с, 1H), 1,65-1,61 (м, 3H), 0,71 (шир.с, 6H). HRMS (B) m/z 436,2131 (M+N)<sup>+</sup>.</p>
<p>446 &amp; 447: (S)-3-(2-(1-(5-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи SFC хиральной колоночной хроматографии (колонокка IA 20×250 мм колонокка 30% IPA, 70% CO<sub>2</sub>) с получением (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((R)-1-(5-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 446: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,42 (с, 2H), 8,21 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,18-6,99 (м, 4H), 6,18 (шир.с 1H), 5,28 (шир.с, 1H), 4,75 (дт, J=8,2, 3,4 Гц, 1H), 4,39-4,25 (м, 2H), 2,34 (шир.с, 1H), 1,65-1,59 (м, 3H), 0,95-0,86 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,82 (д, J=6,9 Гц, 3H). HRMS (B) m/z 439,1876 (M+N)<sup>+</sup>.</p> <p>2-ой пик 447: HRMS (B) m/z 439,1883 (M+N)<sup>+</sup>, RT=3,37 мин.</p>
<p>448 &amp; 449: (S)-3-(2-(1-(5-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи хроматографии на силикагеле (20-100% EtOAc/гептан) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(5-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 448: HRMS (B) m/z 438,1922 (M+N)<sup>+</sup>. RT=2,62 минут.</p>

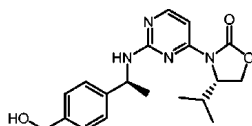


	<p>2-ой пик 449: <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8,34 (дд, <math>J=2,7, 0,8</math> Гц, 1H), 8,21 (д, <math>J=5,8</math> Гц, 1H), 7,49 (д, <math>J=5,8</math> Гц, 1H), 7,33-7,18 (м, 3H), 7,14-6,95 (м, 3H), 5,95 (д, <math>J=7,1</math> Гц, 1H), 5,14 (шир.с, 1H), 4,68 (д, <math>J=7,8</math> Гц, 1H), 4,36-4,22 (м, 2H), 1,75 (шир.с, 1H), 1,61-1,57 (м, 3H), 0,95-0,75 (м, 6H). HRMS (B) <math>m/z</math> 438,1950 (M+H)<math>^+</math>.</p>
<p>450 &amp; 451: (R)-3-(5-фтор-2-(1-(5-(4-фторфенокси)пиридин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-5,5-диметил-4-фенилоксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи хроматографии на силикагеле (10-100% EtOAc/гептан) с получением (R)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(5-(4-фторфенокси)пиридин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-5,5-диметил-4-фенилоксазолидин-2-она и (R)-3-(5-фтор-2-((R)-1-(5-(4-фторфенокси)пиридин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-5,5-диметил-4-фенилоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 450: <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8,27-8,17 (м, 1H), 8,08 (д, <math>J=2,8</math> Гц, 1H), 7,31-6,86 (м, 11H), 5,83 (д, <math>J=7,2</math> Гц, 1H), 5,28 (с, 1H), 4,69 (шир.с, 1H), 1,58 (с, 3H), 1,29-1,11 (м, 3H), 0,98 (с, 3H). HRMS (B) <math>m/z</math> 518,2005 (M+H)<math>^+</math>.</p> <p>2-ой пик 451: HRMS (B) <math>m/z</math> 518,2003 (M+H)<math>^+</math>, RT=3,08 минут.</p>
<p>452 &amp; 453: (S)-3-(2-(1-(5-(4-фторфенокси)пиразин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он</p>	<p>Разделение осуществляли при помощи хроматографии на силикагеле (25-100% EtOAc/гептан) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(5-(4-фторфенокси)пиразин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фторфенокси)пиразин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она.</p> <p>1-ый пик 452: HRMS (B) <math>m/z</math> 439,1877 (M+H)<math>^+</math>, RT=2,66</p>

	<p>МИНУТ. 2-ой пик 453: <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8,38 (д, <math>J=1,4</math> Гц, 1H), 8,20 (д, <math>J=5,8</math> Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,49 (д, <math>J=5,8</math> Гц, 1H), 7,12 (д, <math>J=6,3</math> Гц, 4H), 5,71 (с, 1H), 5,20 (шир.с, 1H), 4,66 (дт, <math>J=7,7, 2,9</math> Гц, 1H), 4,36-4,22 (м, 2H), 2,10 (шир.с, 1H), 1,61 (д, <math>J=6,9</math> Гц, 3H), 0,94-0,78 (м, 6H). HRMS (B) <math>m/z</math> 439,1882 (M+N)<sup>+</sup>.</p>
454 & 455: (S)-3-(2-(1-(2-(4-фторфенокси)пиримидин-5-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	<p>Разделение осуществляли при помощи хроматографии на силикагеле (25-100% EtOAc/гептан) с получением (S)-3-(2-((R)-1-(2-(4-фторфенокси)пиримидин-5-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(2-(4-фторфенокси)пиримидин-5-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она. 1-ый пик 454: HRMS (B) <math>m/z</math> 439,1904 (M+N)<sup>+</sup>, RT=3,09 минут. 2-ой пик 455: HRMS (B) <math>m/z</math> 439,1897 (M+N)<sup>+</sup>, RT=3,17 минут.</p>
456: (S)-3-(2-(1-(5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	<p>Разделение осуществляли на колонке с силикагелем с нормальной фазой с 20-100% этилацетат/гептан с получением (S)-3-(2-((R)-1-(5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((S)-1-(5-(2,4-дифторфенокси)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она. 2-ой пик 456: <math>^1\text{H}</math> ЯМР (400 МГц, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8,30 (с, 2H), 8,09 (д, <math>J=5,9</math> Гц, 1H), 7,42 (д, <math>J=5,9</math> Гц, 1H), 7,08 (тд, <math>J=8,9, 5,4</math> Гц, 1H), 6,98-6,81 (м, 2H), 5,18 (шир.с,</p>

	1H), 4,64 (дт, J=7,9, 3,1 Гц, 1H), 4,30-4,16 (м, 2H), 2,11 (шир.с, 1H), 1,53-1,49 (м, 3H), 0,85-0,77 (м, 3H), 0,71 (д, J=6,8 Гц, 3H). HRMS (B) m/z 457,1797 (M+H) <sup>+</sup> .
457: (S)-4-изопропил-3-(2-(1-(5-(3-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	Разделение осуществляли на колонке с силикагелем с нормальной фазой с 25-100% градиент (25% метанол в этилацетате) и гептаном с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1-(5-(3-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(5-(3-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она. 2-ой пик 457: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,85 (с, 2H), 8,14 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,77-7,54 (м, 4H), 7,40 (д, J=5,7 Гц, 1H), 6,11 (шир.с, 1H), 5,25 (шир.с, 1H), 4,67 (дт, J=7,8, 3,2 Гц, 1H), 4,33-4,15 (м, 2H), 2,92 2,15 (шир.с, 1H), 1,55 (д, J=8,6 Гц, 3H), 0,85-0,76 (м, 3H), 0,70 (шир.с, 3H). HRMS (B) m/z 473,1897 (M+H) <sup>+</sup> .
458: (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фтор-2-метилфенил)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	Хиральное разделение осуществляли при помощи SFC (IA, 5 мкм, 20×250 мм) с использованием 35% MeOH в CO <sub>2</sub> с получением (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фтор-2-метилфенил)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((R)-1-(5-(4-фтор-2-метилфенил)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она. 1-ый пик 458: <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,68 (с, 2H), 8,24 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,17 (дд,
	J=8,4, 5,8 Гц, 1H), 7,10-6,98 (м, 2H), 6,28 (шир.с, 1H), 5,34 (шир.с, 1H), 4,78 (дт, J=8,2, 3,3 Гц, 1H), 4,40-4,25 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,79 (шир.с, 1H), 1,73 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,95-0,75 (м, 6H). HRMS (B) m/z 437,2086 (M+H) <sup>+</sup> .

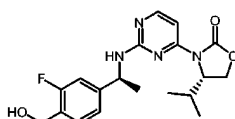
Пример 459.



Раствор (S)-4-(1-аминоэтил)фенилметанол гидрохлорида (4,0301 г, 21,47 ммоль, получен от NetChem), (S)-3-(2-фторпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (5,3648 г, 23,82 ммоль, 1,11 экв.) и DIPEA (38,0 мл, 218 ммоль, 10,1 экв.) в DMSO (40 мл) нагревали при 110°C в течение 135 мин. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (200 мл) и промывали водой (200 мл). После разделения водную фазу промывали при помощи EtOAc (2×150 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc/гептан, от 30 до 100%) давала (S)-3-(2-((S)-1-(4-(гидроксиэтил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (6,42 г) с 84% выходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 8,13 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 5H), 5,06 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,68 (шир.с, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,37-4,29 (м, 2H), 1,80 (шир.с, 1H), 1,52 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,74 (шир.с, 3H), 0,61 (шир.с, 3H); MS m/z 355,1 (M-H).

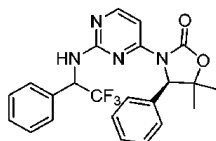
Пример 460.



(S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(гидроксиэтил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он получали с использованием способа, аналогичного тому, который описан для получения соединения примера 459.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,15 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,51-7,49 (м, 1H), 7,37 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,01 (д, J=11,0 Гц, 1H), 6,09 (шир.с, 1H), 5,00 (шир.с, 1H), 4,73 (с, 2H), 4,61-4,55 (м, 1H), 4,30 (т, J=8,7 Гц, 1H), 4,25-4,21 (м, 1H), 3,00 (с, 1H), 1,89 (шир.с, 1H), 1,54 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,67 (шир.с, 6H); MS m/z 375,0 (M+H).

Пример 461.

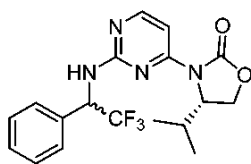


Раствор (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (50 мг, 0,165 ммоль), 2,2,2-трифтор-1-фенилэтанамин (160 мг, 0,913 ммоль) и pTsOH (78 мг, 0,412 ммоль) в 2-BuOH нагревали при 110°C в течение 2,5 ч. ЖХМС показывала исходный материал, а также продукт. Добавляли еще 78 мг pTsOH с последующим добавлением 98 мг 2,2,2-трифтор-1-фенилэтанамин и нагревали при 110°C в течение 1,5 ч. В основном продукт имел некоторое количество SM.

После охлаждения смесь затвердевала. Добавляли ацетонитрил и обрабатывали ультразвуком. Твердые вещества отфильтровывали (pTsOH соль 2,2,2-трифтор-1-фенилэтанамин). Маточный раствор концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии (0-40% EtOAc/гепт с последующей очисткой при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой (XBridge C18 5 мкм 10-85% ACN/Вода в течение 12 мин с модификатором 0,01% NH<sub>4</sub>OH) с получением (4R)-5,5-диметил-4-фенил-3-(2-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (28 мг, 0,063 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,20 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=11,4, 5,8 Гц, 1H), 7,51 (шир.д, J=6,8 Гц, 1H), 7,40 (дтд, J=15,9, 9,2, 4,5 Гц, 5H), 7,33-7,22 (м, 3H), 7,10 (шир.с, 1H), 5,50 (с, 0,5H), 5,38 (с, 0,5H), 5,29 (шир.с, 1H), 1,70 (с, 1,5H), 1,64 (с, 1,5H), 1,04 (с, 1,5H), 1,03 (с, 1,5H). HRMS (B) (M+H) 443,1682. Вычислено (M+H) 443,1695.

Пример 462 и 463.



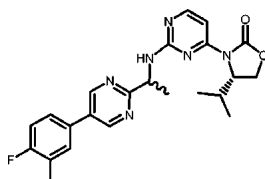
Раствор (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (163 мг, 0,674 ммоль), 2,2,2-трифтор-1-фенилэтанамин (624 мг, 3,56 ммоль, 5,3 экв.) и моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты (321 мг, 1,69 ммоль, 2,5 экв.) в n-BuOH (3 мл) нагревали при 110°C в течение 2 ч и обрабатывали дополнительным количеством моногидрата пара-толуолсульфоновой кислоты (321 мг, 1,69 ммоль, 2,5 экв.), затем нагревали при 110°C в течение 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> ч. После охлаждения, твердую реакционную смесь обрабаты-

вали при помощи MeCN, обрабатывали ультразвуком и фильтровали. Отфильтрованное вещество концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc/гептан, от 0 до 30%) с получением (4S)-4-изопропил-3-(2-(2,2,2-трифтор-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (65 мг) с 25% выходом. HRMS (B)  $m/z$  381,1545 (M+H)<sup>+</sup>. Анал. ОФ-ВЭЖХ Rt=4,31//4,46 мин (1,0 мл/мин скорость потока с градиентом от 5% до 15% ацетонитрила с 0,05% муравьиной кислотой в течение 5,00 мин и затем 15%-95% ацетонитрила с 0,05% муравьиной кислотой от 5,00 до 9,50 мин, водная фаза, модифицированная при помощи 0,1% муравьиной кислоты. Колоночная хроматография на силикагеле разделяла два диастереомера (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он и (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-2,2,2-трифтор-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он.

1-ый пик: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,23 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,62-7,53 (м, 2H), 7,50 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,42 (квт, J=5,0, 2,2 Гц, 3H), 5,93-5,86 (м, 1H), 4,80 (дт, J=7,5, 3,9 Гц, 1H), 4,48-4,33 (м, 2H), 2,65 (ддп, J=10,4, 7,0, 3,4 Гц, 1H), 1,05 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,89 (д, J=7,0 Гц, 3H).

2-ой пик: <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,23 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=7,3, 2,1 Гц, 2H), 7,49 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,45-7,32 (м, 3H), 5,92-5,86 (м, 1H), 4,86-4,82 (м, 1H), 4,44-4,38 (м, 2H), 2,26 (шир.с, 1H), 0,94 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,74 (шир.с, 3H).

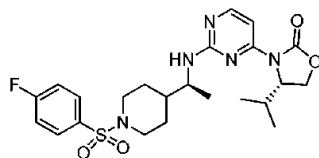
Пример 464.



Раствор (S)-3-(2-фторпиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-она (1055 мг, 4,68 ммоль), 1-(5-(4-фтор-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)этанамин (1300 мг, 5,62 ммоль, 1,2 экв.) и диизопропилэтиламина (908 мг, 7,03 ммоль, 1,5 экв.) в DMSO (20 мл) нагревали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь выливали в воду (60 мл) и экстрагировали при помощи EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические вещества промывали водой (40 мл), насыщенным солевым раствором (40 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали непосредственно на силикагеле. Хроматография на силикагеле давала смешанные диастереомеры (S)-3-(2-(1-(5-(4-фтор-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-она (560 мг). Хиральное разделение осуществляли при помощи SFC (ID, 5 мкМ, 20×250 мм) с использованием 35% MeOH в CO<sub>2</sub> с получением (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фтор-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-она и (S)-3-(2-((R)-1-(5-(4-фтор-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-она.

Пример 464 первый элюированный продукт (302 мг). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,87 (с, 2H), 8,23 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,49 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,43-7,30 (м, 2H), 7,21-7,11 (м, 1H), 6,26 (шир.с, 1H), 5,31 (шир.с, 1H), 4,75 (дт, J=7,9, 3,3 Гц, 1H), 4,39-4,24 (м, 2H), 2,38 (с, 3H), 2,09 (шир.с, 1H), 1,66-1,62 (м, 3H), 0,90 (дд, J=9,8, 6,0 Гц, 3H), 0,78 (шир.с, 3H). HRMS (B)  $m/z$  437,2093 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 465.



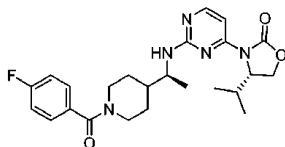
Раствор (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(пиперидин-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (225 мг, 0,675 ммоль), 4-фторбензол-1-сульфонилхлорида (146 мг, 0,750 ммоль) и DIPEA (1 мл) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч.

Реакционную смесь разбавляли при помощи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и промывали водой. Водный слой экстрагировали при помощи CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические вещества промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с получением (S)-3-(2-((S)-1-(1-(4-фторфенилсульфонил)пиперидин-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-она (4,5 мг, 0,009 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,45 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,23-8,15 (м, 2H), 7,73-7,63 (м, 3H), 5,13 (дт, J=7,4, 3,7 Гц, 1H), 4,78-4,69 (м, 2H), 4,26 (п, J=6,7 Гц, 1H), 4,17 (дддд, J=11,8, 6,4, 4,7, 2,3 Гц, 2H), 2,89 (ддкв, J=10,7, 7,1, 3,5 Гц, 1H), 2,69 (тдд, J=11,6, 8,9, 2,6 Гц, 2H), 2,27-2,11 (м, 2H), 1,82 (дддт, J=11,9, 9,0, 5,8, 2,9 Гц, 1H), 1,77-1,64 (м, 2H), 1,52 (д, J=6,8 Гц, 3H), 1,30 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,21 (д, J=6,9 Гц, 3H). HRMS (B) (M+H) 492,2069. Вычислено (M+H) 492,2081.

Соединения следующих примеров получали с использованием способов, аналогичных тем, которые описаны для получения соединений примера 465.

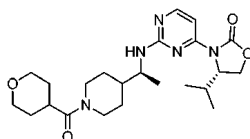
Пример 466.



Очищали при помощи колоночной хроматографии (20%-100% EtOAc/гепт.), с последующей очисткой при помощи препаративной хроматографии с обращенной фазой (C18 колонка, 10-85% ACN/вода 0,1% NH<sub>4</sub>OH модификатор в течение 12 мин) с получением (S)-3-(2-(((S)-1-(1-(4-фторбензоил)пиперидин-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (12 мг, 0,026 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 2H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,25-7,15 (м, 2H), 4,82 (тд, J=5,9, 3,6 Гц, 1H), 4,68 (шир.с, 1H), 4,41 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,98 (п, J=6,7 Гц, 1H), 3,78 (шир.с, 1H), 3,12 (шир.с, 1H), 2,82 (шир.с, 1H), 2,60 (пд, J=7,1, 6,5, 3,7 Гц, 1H), 1,92 (шир.с, 1H), 1,80 (дтд, J=15,3, 9,4, 7,0, 3,6 Гц, 2H), 1,31 (шир.с, 2H), 1,22 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 3H). HRMS (B) (M+H) 456,2384. Вычислено (M+H) 456,2411.

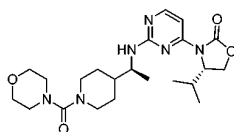
Пример 467.



Очищали при помощи колоночной хроматографии (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0-20%) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(1-(тетрагидро-2H-пиран-4-карбонил)пиперидин-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (15 мг, 0,034 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,81 (тд, J=5,6, 3,3 Гц, 1H), 4,59 (шир.с, 1H), 4,41 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,13 (шир.с, 1H), 3,96 (ддд, J=11,6, 4,3, 2,2 Гц, 3H), 3,51 (ткв, J=11,8, 2,8 Гц, 2H), 3,15-2,89 (м, 2H), 2,69-2,48 (м, 2H), 1,99-1,68 (м, 5H), 1,61 (ддт, J=10,7, 4,0, 2,3 Гц, 2H), 1,35-1,23 (м, 1H), 1,21 (д, J=6,7 Гц, 3H), 1,19-1,09 (м, 1H), 0,98 (дд, J=7,0, 1,5 Гц, 3H), 0,88 (д, J=7,0 Гц, 3H). HRMS (B) (M+H) 446,2748. Вычислено (M+H) 446,2767.

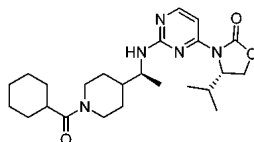
Пример 468.



Очищали при помощи колоночной хроматографии (50%-100% EtOAc/гептан, далее от 0 до 20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(1-(морфолин-4-карбонил)пиперидин-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (21 мг, 0,047 ммоль).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,11 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,81 (тд, J=5,8, 3,4 Гц, 1H), 4,41 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,95 (р, J=6,8 Гц, 1H), 3,84-3,70 (м, 2H), 3,68-3,65 (м, 4H), 3,26-3,23 (м, 4H), 2,80 (тт, J=12,9, 3,1 Гц, 2H), 2,60 (ддкв, J=10,4, 7,0, 3,5 Гц, 1H), 1,88-1,73 (м, 2H), 1,67 (ддт, J=18,5, 10,4, 3,5 Гц, 1H), 1,37-1,23 (м, 2H), 1,21 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,99 (д, J=7,1 Гц, 3H), 0,88 (д, J=7,0 Гц, 3H). HRMS (B) (M+H) 447,2690. Вычислено (M+H) 447,2720.

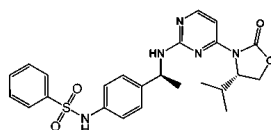
Пример 469.



Очищали при помощи колоночной хроматографии с получением (S)-3-(2-(((S)-1-(1-(циклогексанкарбонил)пиперидин-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,12 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,80 (дт, J=5,8, 2,9 Гц, 1H), 4,59 (шир.с, 1H), 4,40 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,18-4,03 (м, 1H), 3,95 (п, J=6,8 Гц, 1H), 3,05 (ддд, J=14,1, 10,1, 6,6 Гц, 1H), 2,58 (тд, J=25,1, 23,5, 13,0 Гц, 3H), 1,97-1,63 (м, 8H), 1,54-1,08 (м, 7H), 1,21 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,98 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 3H). HRMS (B) (M+H) 444,2953. Вычислено (M+H) 444,2975.

Примеры 470.

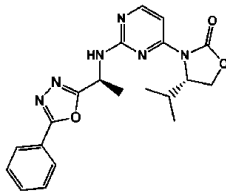


Раствор (S)-3-(2-(((S)-1-(4-аминифенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (100 мг, 0,30 ммоль), бензолсульфонилхлорида (65 мг, 0,36 ммоль, 1,2 экв.) и пиридина (35 мг, 0,45

ммоль, 1,5 экв.) в DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь гасили при помощи MeOH, растворитель удаляли с получением неочищенного продукта, который очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (EA:MeOH = 1:0 до 9:1), растворитель удаляли с получением чистого продукта (46,8 мг, белое твердое вещество) с 31,5% выходом, N-(4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)фенил)бензолсульфонамида.

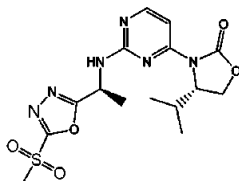
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,18-7,90 (м, 2H), 7,74 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,45 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,39-7,35 (м, 2H), 7,10 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 6,96 (д,  $J=8,0$  Гц, 2H), 6,41 (с, 1H), 4,99-4,79 (м, 1H), 4,62-4,39 (м, 1H), 4,28-3,99 (м, 2H), 1,91-1,65 (шир., 1H), 1,40 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 0,53 (шир.,  $J=21,1$  Гц, 6H). HRMS (B)  $m/z$  482,1847 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ),  $\text{RT}=2,60$  мин.

Примеры 471.



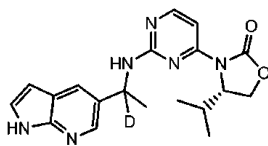
Раствор (триэтоксиметил)бензола (360 мг, 1,6 ммоль, 5,0 экв.. в 5 мл бензола и 0,5 мл ледяного AcOH) добавляли к (S)-2-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)пропангидразиду (99 мг, 0,3 ммоль, 1,0 эквив.), реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1,5 ч, растворитель удаляли с получением неочищенного продукта. Колоночная хроматография на силикагеле (этилацетат в гептане, от 10 до 90%) давала (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (21,2 мг, белое твердое вещество) с 15,9% выходом. HRMS (B)  $m/z$  395,1820 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ),  $\text{RT}=2,42$  мин.

Примеры 472.



К раствору (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(5-(метилтио)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (102 мг, 0,28 ммоль в 1,5 мл  $\text{CH}_3\text{COOH}$ ) добавляли по каплям раствор  $\text{KMnO}_4$  (66,4 мг, 0,42 ммоль, 1,5 экв. в 2,5 мл воды). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 25 мин, смесь обесцвечивали бисульфитом натрия, полученный раствор экстрагировали при помощи DCM, промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель удаляли с получением чистого желаемого продукта в виде белого твердого вещества. (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(5-(метилсульфонил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (83 мг, белое твердое вещество) с 71% выходом. HRMS (B)  $m/z$  397,1281 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ).  $\text{RT}=1,80$  мин.

Пример 473 и 474.



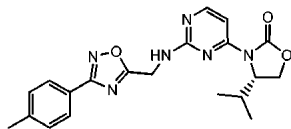
1-(1H-Пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)-этанон (75 мг, 0,468 ммоль), аммоний ацетат (722 мг, 9,36 ммоль, 20,0 экв.) и натрия цианобордейтерид (131 мг, 1,999 ммоль, 4,25 экв.) объединяли в пропан-2-оле (5 мл) и нагревали при инфракрасном облучении при  $130^\circ\text{C}$  в течение 4 мин. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (15 мл) и водой (15 мл) и обрабатывали 6M раствором NaOH (1 мл) до уровня pH ~10. Продукт 1-дейтеро-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)этанамин использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Раствор 3-(2-фторпиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (99 мг, 0,441 ммоль), 1-дейтеро-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)этанамин (72 мг, 0,441 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (0,154 мл, 0,882 ммоль, 2,0 экв.) в DMSO (1 мл) нагревали при  $130^\circ\text{C}$  в течение 120 мин. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (20 мл) и промывали водой (10 мл) и концентрировали в вакууме. Разделение (4S)-3-(2-((1-дейтеро-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она при помощи хиральной SFC хроматографии на AI колонке (75 г/мин, 120 бар,  $20 \times 250$  мм), элюируя 40-50% MeOH/0,2% DEA/ $\text{CO}_2$  (об/об) с получением (4S)-3-(2-(((R)-1-дейтеро-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она и (4S)-3-(2-(((S)-1-дейтеро-1-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она. 1-ый пик 473  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,10 (с, 1H), 8,33 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,21 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,92 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,46 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 7,35 (дд,  $J=3,5, 2,0$  Гц, 1H), 6,47 (дд,  $J=3,4, 1,7$  Гц, 1H), 5,82 (с, 1H), 1,66-1,58

(м, 3H), 4,59 (дт, J=7,7, 3,2 Гц, 1H), 4,28 (т, J=8,8 Гц, 1H), 4,19 (дд, J=9,2, 3,1 Гц, 1H), 3,51 (с, 1H), 1,78 (д, J=28,5 Гц, 2H), 1,30-1,15 (м, 1H), 0,57 (с, 6H). ЖХМС m/z 368,1 (M+H). RT: 2,36 мин.

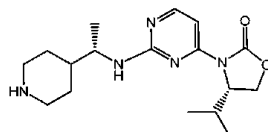
2-ой пик 474 ЖХМС m/z 368,1 (M+H) RT=2,66 мин.

Пример 475.



Раствор 3-(2-фторпиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (100 мг, 0,444 ммоль), (3-(пара-толил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)метанамина (84 мг, 0,444 ммоль, 1,0 экв.) и ТЕА (0,186 мл, 1,332 ммоль, 3,0 экв.) в бутан-1-оле (2 мл) нагревали при 100°C в течение 90 мин. Добавляли пропан-1-ол (1 мл) и нагревали при 150°C в течение 60 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Колоночная флэш-хроматография (силикагель, 24 г), элюируя 0-30% EtOAc/DCM, давала (S)-4-изопропил-3-[2-((3-пара-толил-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)-амино)-пиримидин-4-ил]-оксазолидин-2-он (95 мг, белая пена) с 54,2% выходом. HRMS (B) m/z 394,1753 2,38 мин.

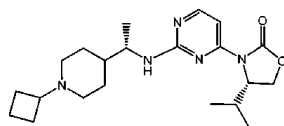
Пример 476.



К раствору бензилового эфира 4-((S)-1-[4-((S)-4-изопропил-2-оксо-оксазолидин-3-ил)-пиримидин-2-иламино]-этил)-пиперидин-1-карбоновой кислоты (22 мг) в метаноле (5 мл) добавляли гидроксид палладия на углероде (7 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь затем фильтровали и затем концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество затем очищали с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой, C18 ODB колонка вода-ацетонитрил, 0,1% TFA модификатор с получением (S)-4-изопропил-3-[2-((S)-1-пиперидин-4-ил-этиламино)-пиримидин-4-ил]-оксазолидин-2-она (11 мг) с 70% выходом.

HRMS (B) m/z 333,2165 (M+H)<sup>+</sup>; RT: 1,09 мин.

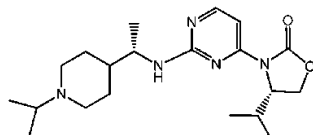
Пример 477.



К раствору (S)-4-изопропил-3-[2-((S)-1-пиперидин-4-ил-этиламино)пиримидин-4-ил]-оксазолидин-2-она (28 мг, 0,084 ммоль) в THF (2 мл) добавляли циклобутанон (14 мг, 0,20 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (28 мг, 0,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель затем удаляли в вакууме. Неочищенное вещество затем очищали с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой, C18 ODB колонка, вода-ацетонитрил 0,1% TFA модификатор, с получением (S)-3-[2-((S)-1-(1-циклобутилпиперидин-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил]-4-изопропил-оксазолидин-2-она (20 мг) с 62% выходом.

HRMS (B) m/z 388,2717 (M+H)<sup>+</sup>; RT: 2,32 мин.

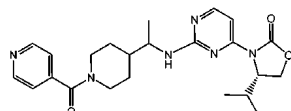
Пример 478.



К раствору (S)-4-изопропил-3-[2-((S)-1-пиперидин-4-ил-этиламино)пиримидин-4-ил]-оксазолидин-2-она (20 мг, 0,060 ммоль) в THF (2 мл) добавляли циклобутанон (10 мг, 0,17 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (20 мг, 0,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель затем удаляли в вакууме. Неочищенное вещество затем очищали с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой, C18 ODB колонка, вода-ацетонитрил 0,1% TFA модификатор, с получением (S)-4-изопропил-3-[2-((S)-1-(1-изопропилпиперидин-4-ил)этиламино)пиримидин-4-ил]-оксазолидин-2-она (20 мг) с 62% выходом.

HRMS (B) m/z 376,2705 (M+H)<sup>+</sup>; RT: 1,24 мин.

Пример 479.



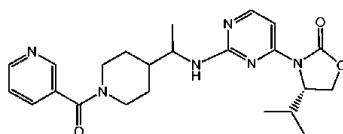
К раствору (S)-4-изопропил-3-[2-((S)-1-пиперидин-4-ил-этиламино)пиримидин-4-ил]-оксазолидин-2-



она (20 мг, 0,48 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и DMF (1 мл) добавляли HATU (23 мг, 0,06 ммоль) и DIPEA (0,03 мл, 0,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель затем удаляли в вакууме. Неочищенное вещество затем очищали с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой, C18 ODB колонка, вода-ацетонитрил 0,1% TFA модификатор, с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-[1-(пиридин-4-карбонил)пиперидин-4-ил]этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (2 мг) с 8% выходом.

HRMS (B)  $m/z$  438,2379 (M+H)<sup>+</sup>; RT.: 1,82 мин.

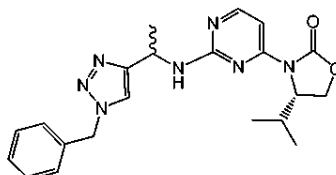
Пример 480



К раствору (S)-4-изопропил-3-[2-((S)-1-пиперидин-4-ил-этиламино)пиримидин-4-ил]оксазолидин-2-она (16 мг, 0,48 ммоль) в дихлорметане (1 мл) и DMF (1 мл) добавляли HATU (20 мг, 0,05 ммоль) и DIPEA (0,03 мл, 0,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Растворитель затем удаляли в вакууме. Неочищенное вещество затем очищали с использованием колоночной хроматографии с обращенной фазой, C18 ODB колонка, вода-ацетонитрил 0,1% TFA модификатор, с получением (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-[1-(пиридин-4-карбонил)пиперидин-4-ил]этиламино)пиримидин-3-ил)оксазолидин-2-она (2 мг) с 8% выходом.

HRMS (B)  $m/z$  438,2379 (M+H)<sup>+</sup>; RT: 1,83 мин.

Пример 481 и 482.

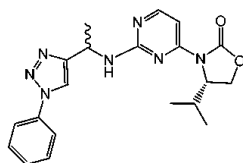


К раствору (S)-4-изопропил-3-[2-((S)-1-метил-проп-2-иниламино)пиримидин-4-ил]оксазолидин-2-она (60 мг, 0,22 ммоль) и бензилазида (30 мг, 0,23 ммоль) в воде (0,5 мл) и DMSO (3 мл) добавляли пентагидрат сульфата меди (56 мг, 0,23 ммоль) и натриевую соль L-аскорбиновой кислоты (45 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (75 мл) и промывали водой (15 мл) и 1N раствором бикарбоната натрия (15 мл). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество затем очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, с использованием C18 колонки вода-ацетонитрил TFA в качестве модификатора, которая также осуществляла разделение двух диастереомерных продуктов (S)-3-{2-[(S)-1-(1-бензил-1H-[1,2,3]триазол-4-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-4-изопропил-оксазолидин-2-она и (S)-3-{2-[(R)-1-(1-бензил-1H-[1,2,3]триазол-4-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}-4-изопропилоксазолидин-2-она.

Первый пик 481: HRMS (B)  $m/z$  407,2070 (M+H)<sup>+</sup>; RT: 2,26 мин.

Второй пик 482: HRMS (B)  $m/z$  407,2070 (M+H)<sup>+</sup>; RT: 2,32 мин.

Пример 483 и 484.

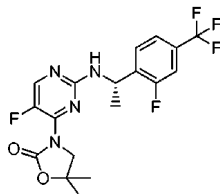


К раствору (S)-4-изопропил-3-[2-((S)-1-метил-проп-2-иниламино)пиримидин-4-ил]-оксазолидин-2-она (82 мг, 0,30 ммоль) и азидобензола (36 мг, 0,30 ммоль) в воде (0,5 мл) и DMSO (3 мл) добавляли пентагидрат сульфата меди (75 мг, 0,23 ммоль) и натриевую соль L-аскорбиновой кислоты (60 мг, 0,23 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (75 мл) и промывали водой (15 мл) и 1N раствором бикарбоната натрия (15 мл). Органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество затем очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой, с использованием C18 колонки вода-ацетонитрил TFA в качестве модификатора, которая также осуществляла разделение двух диастереомерных продуктов (S)-4-изопропил-3-{2-[(S)-1-(1-фенил-1H-[1,2,3]триазол-4-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}оксазолидин-2-она и (S)-4-изопропил-3-{2-[(R)-1-(1-фенил-1H-[1,2,3]триазол-4-ил)этиламино]пиримидин-4-ил}оксазолидин-2-она.

Первый пик 483: HRMS (B)  $m/z$  393,1913 (M+H)<sup>+</sup>; RT: 2,31 мин.

Второй пик 484: HRMS (B)  $m/z$  393,1913 (M+H)<sup>+</sup>; RT: 2,40 мин.

Пример 485.



При комнатной температуре раствор 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5,5-диметилноксазолидин-2-она (30 мг, 0,122 ммоль) в DMSO (300 мкл) обрабатывали при помощи DIPEA (68 мкл, 0,366 ммоль) с последующим добавлением (S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этанамин (41,4 мг, 0,2 ммоль). Реакционную смесь закрывали, нагревали при 95°C в течение ~18 ч. Очистка при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой давала трифторацетатную соль (S)-3-(5-фтор-2-(1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этил-амино)пиримидин-4-ил)-5,5-диметилноксазолидин-2-она. (6,0 мг, белое твердое вещество).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, МЕТАНОЛ-d<sub>4</sub>) δ м.д. 1,44-1,58 (м, 12H) 3,50-3,74 (м, 1H) 3,88 (д, J=9,8 Гц 1H) 5,29 (д, J=7,04 Гц, 1H) 7,38-7,45 (м, 2H) 7,6 (т, J=8,22 Гц 1H) 8,16 (д, J=3,13 Гц, 1H); HRMS (A) m/z 417,1360 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 2,29 мин.

Соединения в табл. 11 получали с использованием способа, аналогичного тому, который описан для получения соединения примера 485.

Таблица 11

486	487	
488	489	
490	491	492
493	494	495
496	497	498

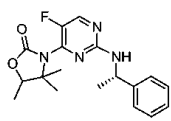
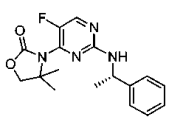
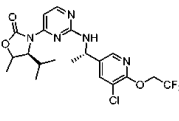
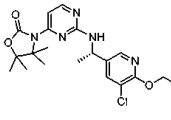
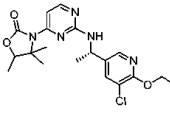
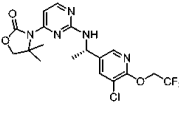
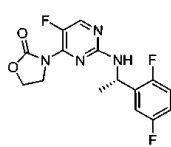
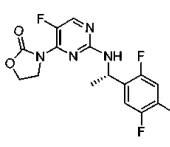
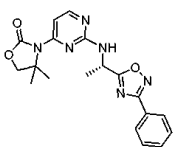
499	500	501
		
502	503	504
		
505	506	507
		

Таблица 12. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и ЖХМС сигнал для каждого соединения, перечисленного в табл. 11

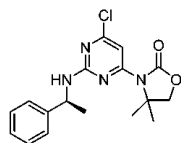
Пример: Название	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц) $\delta$ м.д.	ЖХМС
486: 3-(5-фтор-2-((S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-5-метилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 1,41-1,58 (м, 8H), 3,55 (шир.с, 1H), 3,74-3,80 (м, 1H), 4,17 (дд, J=9,59, 7,63 Гц, 1H), 5,26-5,33 (м, 1H), 7,39-7,45 (м, 2H), 7,60 (т, J=7,83 Гц, 1H), 8,15 (д, J=3,52 Гц, 1H)	HRMS (A) m/z 403,1198 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,20 мин
487: (S)-6-(5-фтор-2-(1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-окса-6-азаспиро[2,4]гептан-5-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,90 (м, 2H), 1,18-1,27 (м, 2H), 1,53 (д, J=7,04 Гц, 3H), 4,21 (д, J=9,39 Гц, 1H), 5,30 (д, J=7,04 Гц, 1H), 7,38-7,45 (м, 2H), 7,60 (т, J=7,83 Гц, 1H), 8,17 (д, J=3,52 Гц, 1H)	HRMS (A) m/z 415,1204 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,31 мин

488: (S)-3-(2-(1-(5-хлор-6-(2,2,2-трифторэтокси)пиридин-3-ил)этиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)-4,4-диметилноксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,22 (д, J=3,13 Гц, 1Н), 8,08 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 7,84 (д, J=1,96 Гц, 1Н), 5,26-5,27 (м, 1Н), 4,90 (кв. J=8,61 Гц, 3Н), 4,13-4,22 (м, 2Н), 1,47-1,59 (м, 9Н)	HRMS (A) m/z 464,1125 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,28 мин
489: (S)-3-(2-(1-(5-хлор-6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)этиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)-4,4,5,5-тетраметилноксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,51 (д, J=1,57 Гц, 1Н), 8,23 (д, J=2,35 Гц, 1Н), 7,93 (д, J=1,56 Гц, 1Н), 4,99 (кв. J=6,52 Гц, 1Н), 2,02 (т, J=18,78 Гц, 3Н), 1,57 (д, J=7,43 Гц, 3Н), 1,34-1,42 (м, 12Н)	HRMS (A) m/z 458,1573 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,02 мин
490: (S)-3-(2-(1-(5-хлор-6-(1,1-дифторэтил)пиридин-3-ил)этиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)-4,4-диметилноксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,50 (д, J=1,17 Гц, 1Н), 8,24 (д, J=2,35 Гц, 1Н), 7,93 (д, J=1,57 Гц, 1Н), 4,99 (кв. J=6,65 Гц, 1Н), 4,12-4,21 (м, 2Н), 2,01 (т, J=18,78 Гц, 3Н), 1,57 (д, J=7,04 Гц, 3Н), 1,47 (с, 6Н)	HRMS (A) m/z 430,1265 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,05 мин
491: (S)-3-(2-(1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)-4,4,5,5-тетраметилноксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,27 (шир.с, 1Н), 8,00 (д, J=8,61 Гц, 3Н), 7,52 (д, J=8,61 Гц, 4Н), 5,29 (д, J=7,04 Гц, 1Н), 1,73 (с, 3Н), 1,44 (с, 3Н), 1,38 (с, 3Н), 1,28 (с, 3Н)	HRMS (A) m/z 461,1512 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,37 мин
492: 3-(2-((S)-1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)-4,4,5-триметилноксазолидин-2-он (1:1 смесь диастереомеров)	(CD <sub>3</sub> OD) 8,27 (д, J=1,57 Гц, 1Н), 8,00 (д, J=8,61 Гц, 2Н), 7,52 (д, J=8,61 Гц, 2Н), 5,29 (м, 1Н), 4,44 (м, 1Н), 1,73 (д, J=7,43 Гц, 3Н), 1,44 (шир.с, 3Н), 1,26-1,35 (м, 6Н)	HRMS (A) m/z 477,1349 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,3 мин
493: (S)-3-(2-(1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)-4,4-диметилноксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,28 (д, J=2,35 Гц, 1Н), 8,00 (д, J=8,61 Гц, 2Н), 7,51 (д, J=8,61 Гц, 2Н), 5,29 (м, 1Н), 4,11-4,24 (м, 2Н), 1,73 (д, J=7,04 Гц, 3Н), 1,53 (с, 3Н), 1,30 (шир.с, 3Н)	HRMS (A) m/z 433,1201 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,21 мин
494: (4S)-4-изопропил-5-метил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)	(CD <sub>3</sub> OD) 8,11 (д, J=6,26 Гц, 1Н), 7,71 (д, J=7,43 Гц, 1Н), 7,29-7,40 (м, 4Н), 7,22-7,28 (м, 1Н), 5,23	HRMS (A) m/z 341,1985 (M+H) <sup>+</sup> ,

пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (1:1 смесь диастереомеров)	(шир.с, 1H), 4,82-4,91 (м, 1H), 4,78 (шир.с, 1H), 2,01 (шир.с, 1H), 1,59 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,54 (д, J=6,65 Гц, 3H), 0,76 (шир.с, 6H)	Rt 1,78 МИН
495: (4S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-5-метилоксазолидин-2-он (1:1 смесь диастереомеров)	(CD <sub>3</sub> OD) 7,87 (д, J=3,13 Гц, 1H), 6,95-7,02 (м, 2H), 6,91 (т, J=7,63 Гц, 2H), 6,75-6,85 (м, 1H), 4,52-4,61 (м, 2H), 4,00 (шир.с, 1H), 1,49 (шир.с, 1H), 1,11 (дд, J=9,59, 6,85 Гц, 6H), 0,38 (д, J=4,30 Гц, 6H)	HRMS (A) m/z 359,1891 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,19 МИН
496: (S)-4,4,5,5-тетраметил-3-(2-(1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,08 (д, J=6,26 Гц, 1H), 7,28-7,40 (м, 5H), 7,18-7,25 (м, 1H), 5,05 (кв, J=7,04 Гц, 1H), 1,55-1,62 (м, 6H), 1,37 (с, 3H), 1,32 (с, 3H)	HRMS (A) m/z 341,1984 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,73 МИН
497: (S)-3-(5-фтор-2-(1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-4,4,5,5-тетраметилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,18 (д, J=2,74 Гц, 1H), 7,30-7,39 (м, 2H), 7,23-7,30 (м, 2H), 7,12-7,21 (м, 1H), 4,90 (кв, J=6,91 Гц, 1H), 1,50 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,36 (с, 3H), 1,33 (с, 3H)	HRMS (A) m/z 359,1891 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,16 МИН
498: 4,4,5-триметил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (1:1 смесь диастереомеров)	(CD <sub>3</sub> OD) 8,09 (д, J=6,65 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,04 Гц, 1H), 7,45 (д, J=7,04 Гц, 1H), 7,30-7,40 (м, 8H), 7,20-7,28 (м, 2H), 5,09 (т, J=7,04 Гц, 2H), 4,27-4,42 (м, 2H), 1,52-1,69 (м, 12H), 1,32 (дд, J=11,15, 6,46 Гц, 6H), 0,82-1,20 (м, 6H)	HRMS (A) m/z 327,1826 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,66 МИН
499: 3-(5-фтор-2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-4,4,5-триметилоксазолидин-2-он (1:1 смесь диастереомеров)	(CD <sub>3</sub> OD) 8,18 (д, J=2,74 Гц, 1H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,24-7,30 (м, 2H), 7,11-7,21 (м, 1H), 4,87-4,97 (м, 1H), 4,31-4,46 (м, 1H), 1,50 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,41 (д, J=10,96 Гц, 3H), 1,29 (дд, J=6,46, 3,33 Гц, 3H), 0,84-1,16 (шир.с 3H)	HRMS (A) m/z 345,1735 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,09 МИН
500: (S)-3-(5-фтор-2-(1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-4,4-диметилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,19 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,24-7,30 (м, 2H), 7,13-7,21 (м, 1H), 4,91 (кв, J=7,30 Гц, 1H), 4,12 (кв, J=8,22 Гц, 2H), 1,45-1,55	HRMS (A) m/z 331,1573 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,98 МИН

501: (4S)-3-(2-((S)-1-(5-хлор-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-5-метилоксазолидин-2-он (1:1 смесь диастереомеров)	(м, 6H), 1,08 (шир.с, 3H) <sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) δ м.д. 8,14 (д, J=6,65 Гц, 1H), 8,10 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,86 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,57 (д, J=6,26 Гц, 1H), 5,17 (д, J=6,65 Гц, 1H), 4,92 (кв, J=8,87 Гц, 1H), 4,80-4,84 (м, 1H), 2,04 (шир.с, 2H), 1,55 (дд, J=15,85, 6,85 Гц, 6H), 0,79 (шир.с, 6H)	HRMS (A) m/z 474,1523 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,18 мин
502: (S)-3-(2-(1-(5-хлор-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4,4,5,5-тетраметилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,07-8,16 (м, 1H), 7,89 (д, J=1,96 Гц, 1H), 7,32 (д, J=6,26 Гц, 1H), 5,08 (кв, J=6,78 Гц, 1H), 1,55-1,65 (м, 8H), 1,37 (д, J=11,35 Гц, 6H), 1,20 (д, J=11,35 Гц, 3H)	HRMS (A) m/z 474,1534 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,16 мин
503: 3-(2-((S)-1-(5-хлор-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4,4,5-триметилоксазолидин-2-он (1:2 смесь диастереомеров)	(CD <sub>3</sub> OD) 8,47 (д, J=5,87 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,35 Гц, 3H), 7,99 (д, J=6,26 Гц, 1H), 7,88 (д, J=1,96 Гц, 3H), 7,39 (д, J=6,26 Гц, 2H), 7,32 (д, J=6,65 Гц, 2H), 5,04-5,13 (м, 1H), 4,87-4,98 (м, 2H), 4,45 (д, J=6,65 Гц, 1H), 4,35 (дд, J=13,69, 6,65 Гц, 2H), 1,67 (д, J=4,70 Гц, 9H), 1,59 (д, J=7,04 Гц, 12H), 1,39 (д, J=6,65 Гц, 3H), 1,33 (т, J=6,06 Гц, 6H), 0,99-1,27 (м, 9H)	HRMS (A) m/z 460,1375 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,08, 2,11 мин
504: (S)-3-(2-(1-(5-хлор-6-(2,2,2-трифторэтоксипиридин-3-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4,4-диметилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,09-8,17 (м, 1H), 7,88 (д, J=2,35 Гц, 1H), 7,38 (д, J=6,26 Гц, 1H), 4,91 (кв, J=8,61 Гц, 1H), 4,06-4,16 (м, 2H), 1,71 (м, 5H), 1,58 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,28 (шир.с, 3H)	HRMS (A) m/z 446,1219 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,01 мин
505: (S)-3-(2-(1-(2,5-дифтор-4-изопропилфенил)этиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,15 (д, J=3,13 Гц, 1H), 6,92-7,08 (м, 2H), 5,21 (кв, J=6,78 Гц, 1H), 4,44-4,58 (м, 2H), 4,10-4,22 (м, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,07-3,23 (м, 1H), 1,48 (д, J=7,04 Гц, 5H), 1,21 (м, 6H)	HRMS (A) m/z 381,1544 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,26 мин
506: (S)-3-(2-(1-(4-бром-2,5-дифторфенил)этиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,15 (д, J=3,52 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=9,00, 5,48 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=9,19, 6,46 Гц, 1H), 5,19 (кв, J=7,04 Гц, 1H), 4,44-4,58 (м, 2H), 4,09-4,23 (м, 1H), 3,94 (шир.с, 1H), 1,48 (д, J=7,04 Гц, 3H)	HRMS (A) m/z 417,018 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,07 мин
507: (S)-3-(2-(1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4,4-диметилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,09 (д, J=6,26 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,61 Гц, 2H), 7,43 (д, J=8,61 Гц, 3H), 5,35 (кв, J=7,30 Гц, 1H), 3,97-4,09 (м, 2H), 1,69 (д, J=7,43 Гц, 3H), 1,62 (с, 3H), 1,14-1,45 (м, 3H)	HRMS (A) m/z 415,1287 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,14 мин

Пример 508.



Раствор 3-(2,6-дихлорпиримидин-4-ил)-4,4-диметилоксазолидин-2-она (70,0 мг, 0,267 ммоль), (S)-(-)-1-фенилэтанамин (0,034 мл, 0,267 ммоль, 1,0 экв.) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,070 мл, 0,401 ммоль, 1,5 экв.) в DMSO (1,5 мл) нагревали при 85°C в течение 2-4 ч. Очистка при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой давала трифторацетатную соль (S)-3-(6-хлор-2-(1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-4,4-диметилоксазолидин-2-она (20,0 мг, белое твердое вещество) с 16% выходом. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ

7,36 (с, 1H), 7,33-7,31 (м, 4H), 7,26-7,21 (м, 1H), 5,48 (шир.м, 1H), 4,02-3,94 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 1,55 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,26 (с, 3H); HRMS (A) m/z 347,1274 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 2,32 мин.

Соединения в табл. 13 получали с использованием способа, аналогичного тому, который описан для получения соединения примера 508.

Таблица 13

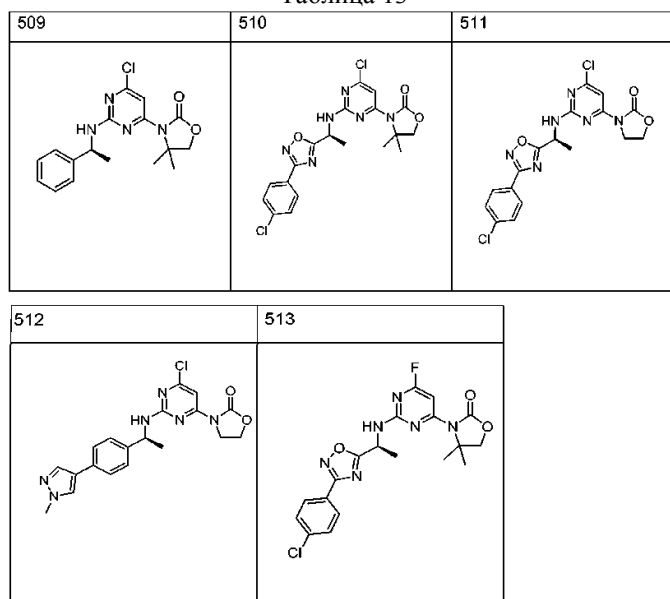
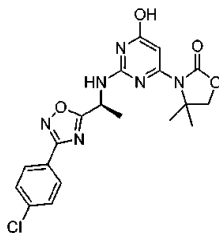


Таблица 14. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и ЖХМС сигнал для каждого соединения, перечисленного в табл. 13

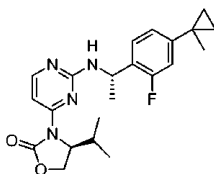
Пример: Название	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	ЖХМС
509: (S)-3-(6-хлор-2-(1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-4,4-диметилксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,36 (с, 1H), 7,33-7,31 (м, 4H), 7,26-7,21 (м, 1H), 5,48 (шир.м, 1H), 4,02-3,94 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 1,55 (д, J=6,9 Гц, 3H), 1,26 (с, 3H)	HRMS (A) m/z 347,1274 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,32 мин
510: (S)-3-(6-хлор-2-(1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4,4-диметилксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,00 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,4 Гц, 2H), 5,44-5,29 (шир.м, 1H), 4,09-4,02 (м, 2H), 1,78 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,72 (с, 3H), 1,40 (шир.с, 3H)	HRMS (A) m/z 449,0905 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,51 мин
511: (S)-3-(6-хлор-2-(1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4,4-диметилксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 8,00 (д, J=8,7 Гц, 2H), 7,62 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,7 Гц, 2H), 5,32 (шир.м, 1H), 4,49-4,43 (м, 2H), 4,17-4,14 (м, 1H), 3,95-3,60 (шир.м, 1H), 1,77 (д, J=7,1 Гц, 3H)	(M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,32 мин
512: (S)-3-(6-хлор-2-(1-(2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4,4-диметилксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,76 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 7,20 (дд, J=7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,15-7,09 (м, 1H), 5,30 (шир.м, 1H), 4,49-4,42 (м, 2H), 4,28-4,23 (м, 1H), 3,97 (с, 3H), 3,92 (шир.м, 1H), 1,56 (д, J=6,7 Гц, 3H)	ЖХМС m/z 417,2 (M+H) <sup>+</sup>
513: (S)-3-(2-(1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этиламино)-6-фторпиримидин-4-ил)-4,4-диметилксазолидин-2-он	(CDCl <sub>3</sub> ) 7,99 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,11 (с, 1H), 5,38 (шир.м, 1H), 4,08-4,03 (м, 2H), 1,78 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,73 (с, 3H), 1,38 (шир.с, 3H)	HRMS (A) m/z 433,1201 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,42 мин

Пример 514.



Раствор (S)-3-(2-(1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этиламино)-6-фторпиримидин-4-ил)-4,4-диметилноксазолидин-2-она (29,0 мг, 0,053 ммоль) и 1N водный раствор хлористо-водородной кислоты (0,70 мл) в 1,4-диоксане (0,7 мл) нагревали при 100°C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл), промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (10 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Очистка при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой давала трифторацетатную соль (S)-3-(2-(1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этиламино)-6-гидроксиимидин-4-ил)-4,4-диметилноксазолидин-2-она (16 мг, белое твердое вещество) с 55% выходом. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,00 (д, J=8,5 Гц, 2H), 7,46 (д, J=8,5 Гц, 2H), 6,71 (шир.с, 1H), 5,33 (шир.м, 1H), 4,02-3,99 (м, 2H), 1,83 (д, J=7,1 Гц, 3H), 1,68 (с, 3H), 1,31 (с, 3H); HRMS (A) m/z 431,1245 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,80 мин.

Пример 515.



Стадия 1.

В круглодонную колбу, содержащую (R)-N-((S)-1-(2-(фтор-4-(1-метилциклопропил)фенил)этил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (87 мг, 0,29 ммоль), добавляли диоксан (2 мл). К этому раствору добавляли раствор хлористо-водородной кислоты в диоксане (4,0 М, 0,15 мл, 0,59 ммоль) и раствор оставляли перемешиваться 10 мин при комнатной температуре. Летучие вещества удаляли. Добавляли Et<sub>2</sub>O (10 мл) и реакцию смесь обрабатывали ультразвуком. Летучие вещества снова удаляли. Повторно добавляли Et<sub>2</sub>O (10 мл) и суспензию обрабатывали ультразвуком. Твердое вещество собирали и промывали при помощи Et<sub>2</sub>O с получением соли HCl (S)-1-(2-(фтор-4-(1-метилциклопропил)фенил)этанамин (42 мг, 0,18 ммоль, 63% выход) в виде белого твердого вещества. ЖХМС m/z 194,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,60 мин.

Стадия 2.

В сосуд с микроволновым нагревом с магнитной мешалкой добавляли (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (30 мг, 0,12 ммоль) и DMSO (1 мл). В эту реакцию смесь добавляли (S)-1-(2-(фтор-4-(1-метилциклопропил)фенил)этанамин (51 мг, 0,22 ммоль) и DIEA (0,09 мл, 0,50 ммоль). Сосуд накрывали крышкой и реакцию смесь нагревали в предварительно нагретой масляной бане при 110°C в течение 18 ч. Раствор очищали при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой.

Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением (S)-3-(2-((S)-1-(2-(фтор-4-(1-метилциклопропил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (3,3 мг, 6,3 мкмоль, 5% выход) в виде соли TFA. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 0,58 (шир.с, 3H) 0,77 (тд, J=5,23, 1,76 Гц, 5H) 0,80-0,86 (м, 2H) 1,38 (с, 3H) 1,57 (д, J=6,94 Гц, 3H) 4,34-4,41 (м, 2H) 4,67 (шир.с, 1H) 5,33 (д, J=7,97 Гц, 1H) 6,95-7,05 (м, 2H) 7,22 (т, J=7,97 Гц, 1H) 7,67 (д, J=6,85 Гц, 1H) 8,14 (д, J=6,65 Гц, 1H). ЖХМС m/z 399,4 (M+H)<sup>+</sup>. Rt 0,93 мин, HRMS (A) m/z 399,2202 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 2,23 мин.

Соединения в табл. 15 получали с использованием способов, аналогичных тем, что описаны для получения соединения примера 515.



Таблица 15

516	517	518
519	520	521
522	523	524
525	526	527
528	529	530
531	532	533

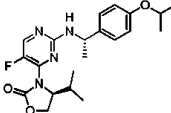
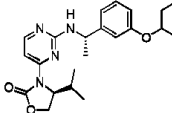
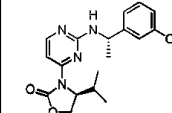
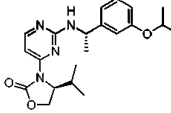
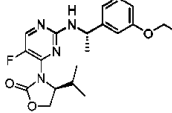
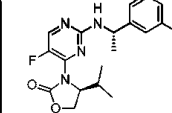
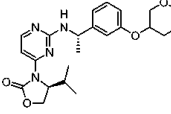
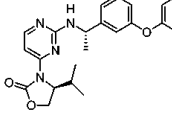
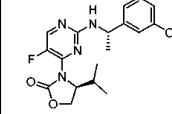
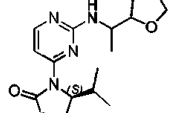
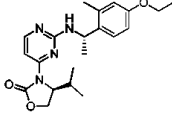
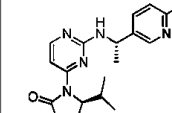
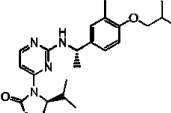
534	535	536
		
537	538	539
		
540	541	542
		
543	544	545
		
546		
		

Таблица 16. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и ЖХМС сигнал для каждого соединения, перечисленного в табл. 15

Пример: Название	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	ЖХМС
516: (S)-3-(2-((S)-1-(6-трет-бутилпиридин-3-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил оксазолидин-2-он	(DMSO) 0,46 (шир.с, 3H), 0,63 (шир.с, 3H), 1,35 (с, 9H), 1,50 (д, J=6,99 Гц, 3H), 4,34 (д, J=7,92 Гц, 2H), 4,59 (шир.с, 1H), 5,14 (шир.с, 1H), 7,32 (д, J=5,92 Гц, 1H), 7,70 (шир.с, 1H), 8,03 (шир.с, 1H), 8,24 (шир.с, 2H), 8,59 (шир.с, 1H)	HRMS (A) m/z 384,2410 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,34
517: (S)-3-(2-((S)-1-(6-трет-бутилпиридин-3-ил)этиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)-4-изопропил оксазолидин-2-он	(DMSO) 0,55 (шир.с, 6H), 1,25-1,38 (с, 9H), 1,47 (д, J=7,04 Гц, 3H), 4,26 (шир.с, 1H), 4,45-4,59 (м, 2H), 4,98 (шир.с, 1H), 7,66 (шир.с, 1H), 8,11 (шир.с, 2H), 8,41 (шир.с, 1H), 8,60 (шир.с, 1H)	HRMS (A) m/z 402,2314 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,45
518: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-(1-метилциклопропил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил) оксазолидин-2-он		HRMS (A) m/z 381,2295 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,10
519: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(1,5-диметил-1H-пиразол-4-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил оксазолидин-2-он	(DMSO) 0,49 (шир.с, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 1,48 (д, J=7,04 Гц, 6H), 2,33 (с, 3H), 3,76 (с, 3H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,75-4,82 (м, 1H), 5,03 (шир.с, 2H), 7,30-7,37 (м, 4H), 7,50 (с, 1H), 8,22 (шир.с, 1H), 8,36 (шир.с, 1H)	HRMS (A) m/z 421,2362 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,58
520: (S)-3-(2-((S)-1-	(DMSO) 0,40 (шир.с, 3H),	HRMS (A) m/z

(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилуксазолидин-2-он	0,57 (шир.с, 3Н), 1,40 (шир.с, 1Н), 1,47 (д, J=7,04 Гц, 3Н), 4,24-4,37 (м, 2Н), 4,49 (шир.с, 1Н), 5,23 (шир.с, 1Н), 7,30 (д, J=5,82 Гц, 1Н), 7,48-7,59 (м, 2Н), 7,65 (д, J=10,56 Гц, 1Н), 8,21 (д, J=18,58 Гц, 2Н)	413,1602 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,16
521: (S)-3-(2-((S)-1-(4-циклопропил-2-фторфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилуксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,61 (шир.с, 3Н), 0,64-0,69 (м, 3Н), 0,77 (шир.с, 3Н), 0,96-1,04 (м, 2Н), 1,57 (д, J=6,99 Гц, 3Н), 1,88-1,95 (м, 1Н), 4,39 (д, J=5,97 Гц, 2Н), 4,69 (шир.с, 1Н), 5,33 (шир.с, 1Н), 6,82 (дд, J=12,08, 1,71 Гц, 1Н), 6,88 (д, J=7,97 Гц, 1Н), 7,19 (т, J=8,31 Гц, 1Н), 7,70 (д, J=6,90 Гц, 1Н), 8,14 (д, J=7,04 Гц, 1Н)	HRMS (A) m/z 385,2042 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,06
522: (S)-3-(2-((S)-1-(6-циклопропилпиримидин-3-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилуксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,65-0,83 (м, 6Н), 1,14-1,20 (м, 2Н), 1,37-1,43 (м, 2Н), 1,64 (д, J=7,09 Гц, 3Н), 2,26-2,37 (м, 1Н), 4,36-4,39 (м, 2Н), 4,68 (шир.с, 1Н), 5,25 (кв, J=6,75 Гц, 1Н), 7,57 (д, J=8,51 Гц, 1Н), 7,63 (шир.с, 1Н), 8,18 (д, J=5,92 Гц, 1Н), 8,33 (д, J=7,24 Гц, 1Н), 8,57 (д, J=2,10 Гц, 1Н)	HRMS (A) m/z 368,2097 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,12
523: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(6-(1-метилциклопропил)пиримидин-3-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)уксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,59-0,84 (м, 6Н), 1,08-1,15 (м, 2Н), 1,22-1,28 (м, 2Н), 1,56 (с, 3Н), 1,64 (д, J=7,09 Гц, 3Н), 4,35-4,39 (м, 2Н), 4,69 (шир.с, 1Н), 5,21-5,32 (м, 1Н), 7,62 (шир.с, 1Н), 7,79 (д, J=8,46 Гц, 1Н), 8,18 (д, J=6,11 Гц, 1Н), 8,33 (д, J=7,14 Гц, 1Н), 8,57 (д, J=2,20 Гц, 1Н)	HRMS (A) m/z 382,2247 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,30
524: (S)-3-(2-((S)-1-(4-(1-этоксициклопропил)-2-фторфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-	(CD <sub>3</sub> OD) 0,60 (шир.с, 3Н), 0,78 (шир.с, 3Н), 0,92-0,98 (м, 2Н), 1,15 (т, J=7,07 Гц, 3Н), 1,19-1,26 (м, 2Н), 1,59 (д, J=6,99 Гц, 3Н), 1,78 (шир.с,	HRMS (A) m/z 429,2310 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,08

изопропил оксазолидин-2-он	1H), 3,43 (кв, J=7,09 Гц, 2H), 4,40 (д, J=5,72 Гц, 2H), 4,70 (д, J=3,91 Гц, 1H), 5,38 (шир.с, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,07-7,12 (м, 1H), 7,31 (т, J=7,95 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,04 Гц, 1H), 8,15 (д, J=6,90 Гц, 1H)	
525: (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(DMSO) 0,47 (шир.с, 3H), 0,69 (шир.с, 3H), 1,45 (д, J=6,99 Гц, 3H), 1,81 (шир.с, 1H), 3,84 (с, 3H), 4,33 (д, J=13,45 Гц, 2H), 4,62 (шир.с, 1H), 4,99 (шир.с, 1H), 7,24-7,33 (м, 3H), 7,46 (д, J=8,27 Гц, 2H), 7,79 (д, J=0,73 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,18 (шир.с, 1H)	HRMS(B) m/z 407,2179 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,44 мин
526: (S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-изопропилфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил оксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,59 (шир.с, 3H), 0,78 (шир.с, 3H), 1,23 (дд, J=6,90, 1,03 Гц, 6H), 1,58 (д, J=6,99 Гц, 3H), 2,91 (дт, J=13,78, 6,93 Гц, 1H), 4,39 (д, J=5,97 Гц, 2H), 4,69 (шир.с, 1H), 5,35 (шир.с, 1H), 6,97-7,06 (м, 2H), 7,20-7,28 (м, 1H), 7,73 (д, J=6,99 Гц, 1H), 8,15 (д, J=6,90 Гц, 1H)	HRMS(A) m/z 387,2207 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,20
527: 1-(3-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксо-оксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)фенил)циклопропанкарбонитрил	(CD <sub>3</sub> OD) 0,61 (шир.с, 3H), 0,75 (шир.с, 3H), 1,40-1,50 (м, 2H), 1,57 (д, J=6,94 Гц, 3H), 1,71-1,79 (м, 2H), 4,37 (д, J=6,50 Гц, 2H), 4,66 (шир.с, 1H), 5,34 (д, J=6,55 Гц, 1H), 7,07-7,18 (м, 2H), 7,36 (т, J=8,19 Гц, 1H), 7,64 (д, J=6,65 Гц, 1H), 8,15 (д, J=6,60 Гц, 1H)	HRMS(A) m/z 410,1999 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,82
528: (S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил оксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,58 (шир.с, 3H), 0,78 (шир.с, 3H), 1,62 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,82 (шир.с, 1H), 3,92 (с, 3H), 4,40 (д, J=6,26 Гц, 2H), 4,70 (шир.с, 1H), 5,39 (шир.с, 1H), 7,29-7,39 (м, 3H), 7,78 (д, J=7,04 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 8,16	HRMS(A) m/z 425,2112 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,64

529: (S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолонин-2-он	(д, J=7,04 Гц, 1H) (CD <sub>3</sub> OD) 0,59 (шир.с, 3H), 0,79 (шир.с, 3H), 1,63 (д, J=6,94 Гц, 3H), 1,84 (шир.с, 1H), 4,40 (д, J=6,26 Гц, 2H), 4,71 (шир.с, 1H), 5,40 (шир.с, 1H), 7,29-7,36 (м, 1H), 7,37-7,43 (м, 2H), 7,78 (д, J=7,09 Гц, 1H), 7,99 (с, 2H), 8,17 (дд, J=6,36, 1,86 Гц, 1H)	HRMS (A) m/z 411,1949 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,52
530: 2-хлор-N-циклопентил-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолонин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамид	(DMSO) 0,55 (шир.с, 3H), 0,78 (шир.с, 3H), 1,42 (д, J=7,09 Гц, 3H), 1,50 (д, J=4,65 Гц, 4H), 1,64 (шир.с, 2H), 1,83 (д, J=6,46 Гц, 3H), 4,14 (дд, J=12,72, 6,60 Гц, 1H), 4,34 (шир.с, 2H), 4,64 (шир.с, 1H), 5,03 (шир.с, 1H), 7,25 (д, J=5,77 Гц, 1H), 7,31 (с, 2H), 7,42 (с, 1H), 8,19 (шир.с, 1H), 8,27 (шир.с, 1H)	HRMS (A) m/z 472,2117 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,82
531: 2-хлор-N-циклогексил-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолонин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамид	(DMSO) 0,55 (шир.с, 3H), 0,78 (шир.с, 4H), 1,18-1,34 (м, 4H), 1,42 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,56 (д, J=12,08 Гц, 1H), 1,69 (д, J=12,86 Гц, 3H), 1,81 (шир.с, 3H), 4,34 (шир.с, 2H), 4,63 (шир.с, 1H), 5,03 (шир.с, 1H), 7,26 (д, J=5,82 Гц, 1H), 7,31 (с, 2H), 7,43 (с, 1H), 8,03 (шир.с, 1H), 8,18 (шир.с, 2H)	HRMS (A) m/z 486,2275 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,94
532: 2-хлор-N-((1R,4S)-4-гидроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолонин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамид	(DMSO) 0,54 (шир.с, 3H), 0,77 (шир.с, 3H), 1,18-1,30 (м, 5H), 1,36 (с, 1H), 1,42 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,81 (д, J=9,19 Гц, 5H), 3,36 (шир.с, 1H), 4,33 (шир.с, 2H), 4,63 (шир.с, 1H), 5,02 (шир.с, 1H), 7,25 (д, J=5,77 Гц, 1H), 7,30 (с, 2H), 7,42 (с, 1H), 8,17 (шир.с, 2H)	HRMS (A) m/z 502,2226 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,40
533: (S)-3-(2-((S)-1-(3-(циклопентилокси)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-	(DMSO) 0,40-0,73 (м, 6H), 1,40 (д, J=6,99 Гц, 3H), 1,47-1,70 (м, 6H), 1,83 (дд, J=16,80, 6,72 Гц,	HRMS (A) m/z 411,2402 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,15 мин

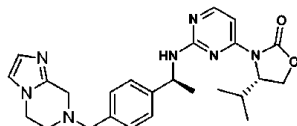
изопропиллоксазолидин-2-он	3H), 4,31 (д, J=8,75 Гц, 2H), 4,58 (шир.с, 1H), 4,71 (шир.с, 1H), 4,94 (шир.с, 1H), 6,69 (дд, J=7,95, 2,03 Гц, 1H), 6,81 (д, J=8,31 Гц, 2H), 7,09-7,19 (м, 1H), 7,27 (д, J=6,06 Гц, 1H), 8,16 (шир.с, 2H)	
534: (S)-3-(2-((S)-1-(3-(циклогексилокси)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он	(DMSO) 0,47 (шир.с, 3H), 0,65 (шир.с, 3H), 1,14-1,36 (м, 5H), 1,40 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,44-1,54 (м, 1H), 1,65 (д, J=9,34 Гц, 2H), 1,72-1,91 (м, 3H), 4,11-4,39 (м, 3H), 4,57 (шир.с, 1H), 4,94 (шир.с, 1H), 6,71 (дд, J=7,85, 1,88 Гц, 1H), 6,80 (шир.с, 2H), 7,14 (т, J=8,07 Гц, 1H), 7,26 (д, J=6,02 Гц, 1H), 8,16 (шир.с, 2H)	HRMS (A) m/z 425,2565 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,26 мин
535: (S)-3-(2-((S)-1-(3-(циклогептилокси)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он	(DMSO) 0,50 (шир.с, 3H), 0,68 (шир.с, 3H), 1,43 (д, J=7,04 Гц, 5H), 1,53 (д, J=2,98 Гц, 4H), 1,58-1,71 (м, 4H), 1,73-1,97 (м, 3H), 4,34 (д, J=8,46 Гц, 2H), 4,38-4,46 (м, 1H), 4,60 (шир.с, 1H), 4,98 (шир.с, 1H), 6,70 (дд, J=8,14, 2,03 Гц, 1H), 6,76-6,89 (м, 2H), 7,18 (т, J=7,87 Гц, 1H), 7,30 (д, J=6,02 Гц, 1H), 8,20 (шир.с, 2H)	HRMS (A) m/z 439,2712 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,41 мин
536: (S)-3-(2-((S)-1-(3-изопропоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропиллоксазолидин-2-он	(DMSO) 0,49 (шир.с, 3H), 0,67 (шир.с, 3H), 1,09-1,28 (м, 7H), 1,32-1,50 (м, 3H), 4,23-4,39 (м, 2H), 4,52 (дт, J=12,04, 6,08 Гц, 1H), 4,60 (шир.с, 1H), 4,96 (шир.с, 1H), 6,71 (дд, J=8,00, 1,98 Гц, 1H), 6,82 (шир.с, 2H), 7,15 (т, J=8,09 Гц, 1H), 7,30 (д, J=6,02 Гц, 1H), 8,18 (шир.с, 1H), 8,28 (шир.с, 1H)	HRMS (A) m/z 385,2248 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,92 мин
537: (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(3-	(DMSO) 0,49 (шир.с, 6H), 0,92 (д, J=6,7 Гц, 6H),	HRMS (A) m/z 417,231

изобутоксифенил) этиламино)пиримидин- 4-ил)-4- изопропил оксазолидин- 2-он	1,37 (д, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,93 (дквин, $J=13,25$ , 6,60, 6,60, 6,60, 6,60 Гц, 1H), 3,59-3,70 (м, 2H), 3,94-4,31 (м, 3H), 4,45 (шир.с, 1H), 6,69 (дд, $J=8,17$ , 1,76 Гц, 1H), 6,80-6,89 (м, 2H), 7,13 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 7,92 (шир.с, 1H), 8,34 (шир.с, 1H)	(M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,53 мин
538: (S)-3-(5-фтор-2- (S)-1-(3-((S)- тетрагидрофуран-3- илокси)фенил) этиламино)пиримидин- 4-ил)-4- изопропил оксазолидин- 2-он	(DMSO) 1,41 (д, $J=7,04$ Гц, 6H), 1,83-1,93 (м, 1H), 2,11-2,23 (м, 1H), 3,68-4,04 (м, 8H), 4,25 (шир.с, 1H), 4,49 (шир.с, 2H), 4,80 (шир.с, 1H), 4,95 (дд, $J=6,06$ , 4,65 Гц, 1H), 6,72 (дд, $J=8,02$ , 2,10 Гц, 1H), 6,83-6,94 (м, 2H), 7,19 (т, $J=7,87$ Гц, 1H), 7,96 (шир.с, 1H), 8,38 (шир.с, 1H)	HRMS (A) $m/z$ 431,2098 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,01 мин
539: (4S)-4- изопропил-3-(2-((1S)- 1-(3-(тетрагидро-2H- пиран-3-илокси)фенил) этиламино)пиримидин- 4-ил)оксазолидин-2-он	(DMSO) 0,47 (шир.с, 3H), 0,66 (шир.с, 3H), 1,39 (д, $J=6,99$ Гц, 3H), 1,44- 2,00 (м, 5H), 3,32-3,50 (м, 2H), 3,54-3,88 (м, 3H), 4,23-4,37 (м, 2H), 4,61 (шир.с, 1H), 4,90 (шир.с, 1H), 6,74 (д, $J=8,36$ Гц, 1H), 6,85 (д, $J=13,55$ Гц, 2H), 7,15 (т, $J=7,87$ Гц, 1H), 7,25 (д, $J=5,97$ Гц, 1H), 8,06 (шир.с, 1H), 8,16 (шир.с, 1H)	HRMS (A) $m/z$ 427,2353 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,75 мин
540: (S)-4-изопропил- 3-(2-((S)-1-(3- феноксифенил) этиламино)пиримидин- 4-ил)оксазолидин-2-он	(DMSO) 0,50 (шир.с, 3H), 0,66 (шир.с, 3H), 1,42 (д, $J=7,04$ Гц, 3H), 1,75 (шир.с, 1H), 4,27-4,37 (м, 2H), 4,55-4,62 (м, 1H), 4,97-5,07 (м, 1H), 6,78 (дд, $J=8,02$ , 1,81 Гц, 1H), 6,87 (д, $J=7,53$ Гц, 2H), 6,96 (шир.с, 1H), 7,04-7,14 (м, 2H), 7,25-7,37 (м, 4H), 8,17 (д, $J=4,99$ Гц, 1H), 8,36 (шир.с, 1H)	HRMS (A) $m/z$ 419,2092 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,12 мин
541: (S)-3-(5-фтор-2- (S)-1-(3-	(DMSO) 0,44-0,65 (м, 6H), 1,37 (д, $J=6,99$ Гц, 3H),	HRMS (A) $m/z$ 437,1992



феноксифенил) этиламино) пиримидин- 4-ил)-4- изопропиллоксазолидин- 2-он	4,08-4,40 (м, 2H), 4,45 (шир.с, 1H), 4,82 (шир.с, 1H), 6,75 (дл, J=8,07, 1,37 Гц, 1H), 6,86 (д, J=7,48 Гц, 2H), 6,95 (шир.с, 1H), 7,03-7,11 (м, 2H), 7,28 (дт, J=19,78, 7,86 Гц, 3H), 7,94 (шир.с, 1H), 8,33 (шир.с, 1H)	(M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,45 мин
542: (S)-3-(5-фтор-2- (S)-1-(4- изопропоксифенил) этиламино) пиримидин- 4-ил)-4- изопропиллоксазолидин- 2-он	(DMSO) 0,56 (шир.с, 6H), 1,18 (д, J=2,35 Гц, 3H), 1,20 (д, J=2,30 Гц, 3H), 1,36 (д, J=7,04 Гц, 3H), 4,21 (шир.с, 1H), 4,36- 4,58 (м, 3H), 4,75 (шир.с, 1H), 6,77 (д, J=8,71 Гц, 2H), 7,18 (д, J=8,56 Гц, 2H), 7,87 (шир.с, 1H), 8,33 (д, J=2,74 Гц, 1H)	HRMS (A) m/z 403,2156 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,30 мин
543: (4S)-4- изопропил-3-(2-(1- (тетрагидрофуран-2- ил)этил)амино) пиримидин-4- ил)оксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,00-8,17 (м, 1H), 7,71 (д, J=7,04 Гц, 1H), 4,78-4,85 (м, 1H), 4,41-4,55 (м, 2H), 3,98- 4,14 (м, 1H), 3,84-3,97 (м, 1H), 3,67-3,82 (м, 1H), 2,55-2,70 (м, 1H), 1,86-2,13 (м, 3H), 1,56- 1,82 (м, 1H), 1,24-1,34 (м, 3H), 1,00-1,06 (м, 3H), 0,91 (т, J=6,06 Гц, 3H)	HRMS (A) m/z 321,1935 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,32 мин
544: (S)-3-(2-(S)-1- (4-изобутоксифенил) метилфенил)этиламино) пиримидин-4-ил)-4- изопропиллоксазолидин- 2-он	(400 МГц, DMSO) δ м.д. 0,54 (шир.с, 3H), 0,72 (шир.с, 3H), 0,96 (д, J=6,70 Гц, 6H), 1,41 (д, J=6,99 Гц, 3H), 1,89 (шир.с, 1H), 1,99 (дт, J=13,24, 6,61 Гц, 1H), 2,11 (с, 3H), 3,68 (д, J=6,41 Гц, 2H), 4,31-4,41 (м, 2H), 4,62 (дл, J=6,99, 3,72 Гц, 1H), 4,94 (квин, J=6,94 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,00-7,13 (м, 2H), 7,34 (д, J=6,06 Гц, 1H), 8,19 (д, J=4,94 Гц, 1H), 8,42 (шир.с, 1H)	HRMS (A) m/z 413,2561 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,34 мин
545: (S)-3-(2-(S)-1- (6-(1- этоксидипропил) пиримидин-3- ил)этиламино) пиримидин-4-ил)-4- изопропиллоксазолидин- 2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, CD <sub>3</sub> OD) d 0,65 (шир.с, 3H), 0,75 (шир.с, 3H), 1,23 (т, J=7,04 Гц, 3H), 1,28-1,45 (м, 4H), 1,64 (д, J=7,09 Гц, 3H), 3,55 (кв, J=7,04 Гц, 2H), 4,36-4,43 (м, 2H), 4,70 (шир.с, 1H), 5,20-5,28 (м, 1H), 7,66 (д, J=8,41 Гц, 2H), 8,04 (шир.с, 1H), 8,16 (д, J=6,41 Гц, 1H)	HRMS (A) m/z 412,2349 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,55 мин
546: (S)-3-(2-(S)-1- (4-изобутоксифенил) метилфенил)этиламино) пиримидин-4-ил)-4- изопропиллоксазолидин- 2-он	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, DMSO) d м.д. 0,54 (шир.с, 3H), 0,72 (шир.с, 3H), 0,96 (д, J=6,70 Гц, 6H), 1,41 (д, J=6,99 Гц, 3H), 1,89 (шир.с, 1H), 1,99 (дт, J=13,24, 6,61 Гц, 1H), 2,11 (с, 3H), 3,68 (д, J=6,41 Гц, 2H), 4,31-4,41 (м, 2H), 4,62 (дл, J=6,99, 3,72 Гц, 1H), 4,94 (квин, J=6,94 Гц, 1H), 6,80 (д, J=8,31 Гц, 1H), 7,00-7,13 (м, 2H), 7,34 (д, J=6,06 Гц, 1H), 8,19 (д, J=4,94 Гц, 1H), 8,42 (шир.с, 1H)	HRMS m/z 413,2561 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-2,34 мин

Пример 547.

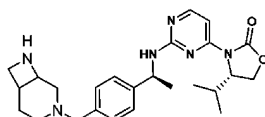


Раствор (S)-3-(2-((S)-1-(4-(хлорметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (75 мг, 0,2 ммоль) и 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиразина (25 мг, 0,2 ммоль) в DMSO (2 мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли при помощи EtOAc (20 мл) и промывали водой (20 мл). После разделения водную фазу промывали при помощи EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические вещества сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография на силикагеле (MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, от 0 до 10%) давала (S)-3-(2-((S)-1-(4-((5,6-дигидроимидазо[1,2-а]пиразин-7(8H)-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (58 мг, белое твердое вещество) с 62,8% выходом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,12 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,33 (с, 4H), 6,99 (д, J=1,3 Гц, 1H), 6,89 (д, J=1,4 Гц, 1H), 5,07 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,68 (шир.с, 1H), 4,37-4,25 (м, 2H), 4,02 (т, J=5,5 Гц, 2H), 3,72 (с, 2H), 3,63 (с, 2H), 2,90 (тд, J=5,4, 2,6 Гц, 2H), 1,84 (шир.с, 1H), 1,51 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,72 (шир.с, 3H), 0,57 (шир.с, 3H); HRMS m/z 462,2606 (M+H)<sup>+</sup>.

Следующие соединения получали с использованием способов, аналогичных описанным для получения соединения примера 205.

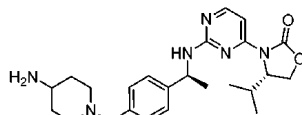
Пример 548.



(4S)-3-(2-((1S)-1-(4-(3,8-диазабицикло[4,2,0]октан-3-илметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,12-8,08 (м, 1H), 7,37-7,22 (м, 5H), 5,10-5,01 (м, 1H), 4,66 (шир.с, 1H), 4,37-4,23 (м, 2H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,63-3,54 (м, 1H), 3,54-3,47 (м, 1H), 3,24-3,20 (м, 1H), 3,11-2,95 (м, 1H), 2,95-2,73 (м, 1H), 2,67-2,59 (м, 2H), 2,49 (ддд, J=16,2, 12,8, 5,3 Гц, 1H), 2,20-2,08 (м, 1H), 1,99-1,68 (м, 3H), 1,50 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,72 (шир.с, 1H), 0,56 (шир.с, 1H); HRMS m/z 451,2810 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 549.

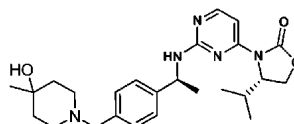


(S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-аминопиперидин-1-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,12 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,34 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,27 (кв, J=8,2 Гц, 4H), 5,05 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,38-4,25 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 2,86 (шир.д, J=11,8 Гц, 2H), 2,71 (тт, J=10,9, 4,2 Гц, 1H), 2,05 (тт, J=12,0, 2,5 Гц, 2H), 1,90-1,75 (м, 3H), 1,54-1,37 (м, 5H), 0,72 (шир.с, 4H), 0,55 (шир.с, 3H); HRMS m/z 439,2805 (M+H)<sup>+</sup>.

Следующие соединения получали с использованием способов, аналогичных описанным для получения соединения примера 210.

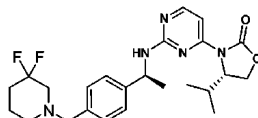
Пример 550.



(S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,12 (д, J=5,7 Гц, 1H), 7,34 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,27 (т, J=6,6 Гц, 4H), 5,06 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,37-4,25 (м, 2H), 3,51 (д, J=3,2 Гц, 2H), 2,52 (шир.с, 2H), 2,44 (шир.с, 2H), 1,81 (шир.с, 1H), 1,59 (шир.с, 4H), 1,50 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,19 (с, 3H), 0,72 (шир.с, 3H), 0,56 (шир.с, 3H); HRMS m/z 454,2816 (M+H)<sup>+</sup>.

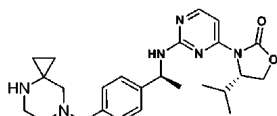
Пример 552.



(S)-3-(2-((S)-1-(4-((3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,12 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,28 (кв,  $J=8,2$  Гц, 4H), 5,06 (кв,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,39-4,25 (м, 2H), 3,55 (д,  $J=2,2$  Гц, 2H), 2,56 (т,  $J=11,5$  Гц, 2H), 2,51-2,40 (м, 2H), 1,91-1,81 (м, 3H), 1,78-1,70 (м, 2H), 1,50 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 0,71 (шир.с, 3H), 0,56 (шир.с, 3H); HRMS  $m/z$  460,2537 (M+H) $^+$ .

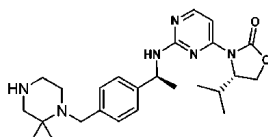
Пример 553.



(S)-3-(2-((S)-1-(4-(4,7-дiazаспиро[2,5]октан-7-илметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,12 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,34 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,32-7,24 (м, 4H), 5,06 (кв,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,68 (шир.с, 1H), 4,37-4,26 (м, 2H), 3,49 (с, 2H), 2,89 (т,  $J=5,0$  Гц, 2H), 2,47 (шир.с, 2H), 2,28 (шир.с, 2H), 1,86 (шир.с, 1H), 1,49 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 0,72 (шир.с, 3H), 0,64-0,49 (м, 5H), 0,45 (т,  $J=3,2$  Гц, 2H); HRMS  $m/z$  451,2809 (M+H) $^+$ .

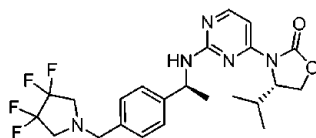
Пример 554.



(S)-3-(2-((S)-1-(4-(4,7-дiazаспиро[2,5]октан-4-илметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOD)  $\delta$  8,11 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 7,24 (кв,  $J=8,3$  Гц, 4H), 5,03 (кв,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,37-4,25 (м, 2H), 3,85 (с, 2H), 2,85-2,65 (м, 6H), 1,87 (шир.с, 1H), 1,48 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 0,85-0,63 (м, 5H), 0,63-0,46 (м, 5H); HRMS  $m/z$  451,2810 (M+H) $^+$ .

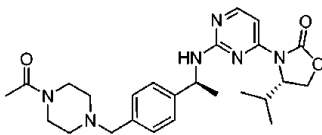
Пример 555.



(S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(4-((3,3,4,4-тетрафторпирролидин-1-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он.

HRMS  $m/z$  482,2161 (M+H) $^+$ ; RT=2,78 мин.

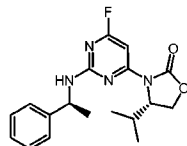
Пример 556.



(S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он.

HRMS  $m/z$  467,2752 (M+H) $^+$ ; RT=1,92 мин.

Пример 557.



(S)-4,6-дифтор-N-(1-фенилэтил)пиримидин-2-амин (48,8 мг, 0,21 ммоль) добавляли к NaH (95%, 6,1 мг, 0,25 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (2 мл) при 0°C. Через 5 мин добавляли (S)-4-изопропил-2-оксазолидинон (27,9 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C и затем нагревали до комнатной температуры. Через 4 ч реакционную смесь гасили водой и выливали в разбавленный насыщенный солевой раствор (1:1 насыщенный солевой раствор:вода) и EtOAc. Водную фазу экстрагировали при помощи EtOAc и объединенные органические слои промывали разбавленным насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали до розового масла. Очистка при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой с последующей лиофилизацией фракций, содержащих продукт, давала (S)-3-(6-фтор-2-(((S)-1-фенилэтил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он в виде белого твердого вещества (22,5 мг соль TFA) с 31% выходом.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7,27-7,39 (м, 4H), 7,17-7,26 (м, 1H), 6,92 (с, 1H), 5,05 (кв,  $J=7,04$  Гц, 1H), 4,63 (шир.с, 1H), 4,19-4,41 (м, 2H), 1,77 (шир.с, 1H), 1,51 (д,  $J=7,04$  Гц, 3H), 0,44-0,78 (м, 6H); ЖХМС  $m/z$  345,1 (M+H) $^+$ . R<sub>t</sub> 1,00 мин; UPLC R<sub>t</sub> 5,038 мин.

Соединения в табл. 17 получали с использованием способа, аналогичного тому, который описан для получения соединения примера 557.

Таблица 17

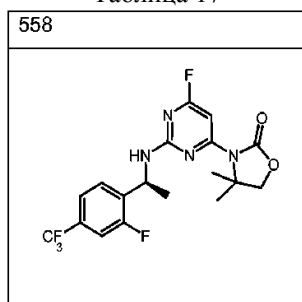
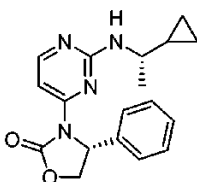


Таблица 18. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и ЖХМС сигнал для каждого соединения, перечисленного в табл. 17

Пример: Название	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	ЖХМС
558: (S)-5,5-диметил-4-фенил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,06 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,43 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 3H), 7,19-7,11 (м, 5H), 7,01 (шир.с 2H), 5,48 (с, 1H), 4,86-4,80 (м, 1H), 1,65 (с, 3H), 1,43 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,98 (с, 3H)	HRMS (A) m/z 389,1987 (M+H) <sup>+</sup>

Пример 559.



Смесь (R)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-она (55,3 мг, 0,20 ммоль), (S)-1-циклопропилэтиламина (40 мкл, 0,26 ммоль, 1,3 экв.) и iPr<sub>2</sub>Net (0,20 мл, 1,15 ммоль, 5,7 экв.) в NMP (1 мл) нагревали в микроволновой печи при 180°C в течение 20 мин. Реакционную смесь фильтровали и очищали при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой с получением (R)-3-(2-(((S)-1-циклопропилэтил)амино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-она в виде белого твердого вещества (8,8 мг) с 10% выходом. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,72 (д, J=6,26 Гц, 1H), 7,29-7,43 (м, 6H), 5,76 (дд, J=4,11, 8,80 Гц, 1H), 4,28 (дд, J=4,30, 8,61 Гц, 1H), 3,06-3,19 (м, 1H), 1,39 (дд, J=3,52, 6,65 Гц, 1H), 0,88-0,97 (м, 1H), 0,83 (шир.с, 3H), 0,53-0,62 (м, 1H), 0,50 (дт, J=4,11, 8,51 Гц, 1H), 0,33 (квд, J=4,78, 9,54 Гц, 1H), 0,26 (тд, J=4,60, 9,59 Гц, 1H); HRMS (A) m/z 325,1667 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,54 мин; UPLC 2,807 мин.

Соединения в табл. 19 получали с использованием способа, аналогичного тому, который описан для получения соединения примера 559.

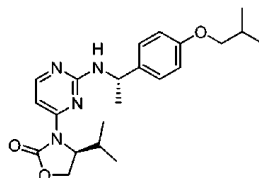
Таблица 19

560	561	562

Таблица 20. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и ЖХМС сигнал для каждого соединения, перечисленного в табл. 19

Example: Name	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	ЖХМС
560: (S)-4-бензил-3-(2-((S)-1-циклопропилэтил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,13 (д, J=7,04 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,04 Гц, 1H), 7,22-7,38 (м, 5H), 5,11 (тт, J=3,03, 8,12 Гц, 1H), 4,23-4,53 (м, 2H), 3,08 (дд, J=8,41, 13,50 Гц, 1H), 1,42 (д, J=6,65 Гц, 3H), 1,04-1,23 (м, 1H), 0,47-0,73 (м, 2H), 0,17-0,47 (м, 2H)	HRMS (A) m/z 339,1822 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,64 мин
561: (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(3-изопропилфенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он		HRMS (A) m/z 387,2203 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,52 мин
562: (S)-3-(2-((S)-1-(4-хлорфенил)этил)амино)-5-фторпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он		HRMS (A) m/z 379,1341 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,30 мин

Пример 563.



Смесь (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (43,2 мг, 0,18 ммоль), (1S)-1-[4-(2-метилпропокси)фенил]этан-1-амина (84,0 мг, 0,37 ммоль, 2,0 экв.) и iPr<sub>2</sub>Net (0,30 мл, 1,72 ммоль, 4,7 экв.) в NMP (1 мл) нагревали при 105°C в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали и очищали при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой с получением (S)-3-(2-(((S)-1-(4-изобутоксифенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она в виде белого твердого вещества (5,3 мг, соль TFA) с 4% выходом. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,68 (д, J=6,65 Гц, 1H), 7,25 (д, J=8,61 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,61 Гц, 2H), 4,41 (д, J=5,87 Гц, 2H), 3,74 (д, J=6,26 Гц, 2H), 1,96-2,15 (м, 1H), 1,58 (д, J=7,04 Гц, 3H), 1,03 (д, J=6,65 Гц, 6H); HRMS (A) m/z 399,2399 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 2,60 мин; UPLC 4,223 мин.

Соединения в табл. 21 получали с использованием способа, аналогичного тому, который описан для получения соединения примера 563.

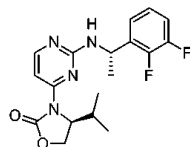
Таблица 21

564	565

Таблица 22. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и ЖХМС сигнал для каждого соединения, перечисленного в табл. 21

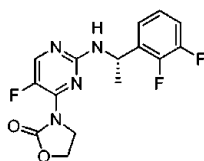
Пример: Название	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	ЖХМС
564: (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(4-изобутоксифенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он		HRMS (A) m/z 417,2314 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 2,53 мин
565: (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(2-фтор-4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он		HRMS (A) m/z 443,2012 (M+H) <sup>+</sup> , Rt 1,92 мин

Пример 566.



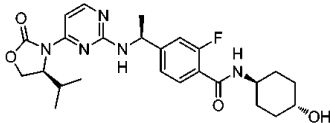
В сосуд с микроволновым нагревом с магнитной мешалкой добавляли (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (24,96 мг, 0,103 ммоль) в DMSO (1653 мкл). В эту реакционную смесь добавляли (S)-1-(2,3-дифторфенил)этанамин (40 мг, 0,207 ммоль) и DIEA (144 мкл, 0,826 ммоль). Сосуд накрывали крышкой и нагревали при 110°C в течение выходных. Раствор фильтровали, затем очищали при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой. Фракции, содержащие продукт, объединяли, замораживали и лиофилизировали с получением ((S)-3-(2-((S)-1-(2,3-дифторфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (10,2 мг, 0,021 ммоль, 10,26% выход) в виде соли TFA. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 0,59 (шир.с, 3H) 0,75 (шир.с, 3H) 1,59 (д, J=6,99 Гц, 3H) 1,69 (шир.с, 1H) 4,37 (д, J=5, 67 Гц, 2H) 4,66 (шир.с, 1H) 5,40 (д, J=7,38 Гц, 1H) 7,06-7,23 (м, 3H) 7,70 (д, J=6,90 Гц, 1H) 8,14 (д, J=6,46 Гц, 1H); ЖХМС m/z 363,3 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,77 мин; HRMS (A) m/z 363,1642 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,89 мин.

Пример 567.



(S)-3-(2-(1-(2,3-дифторфенил)этиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он получали с использованием способа, аналогичного тому, который описан для получения соединения примера 566. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 1,50 (д, J=7,04 Гц, 3H) 3,91 (шир.с, 1H) 4,09-4,20 (м, 1H) 4,42-4,56 (м, 2H) 5,26 (кв, J=6,68 Гц, 1H) 6,99-7,12 (м, 2H) 7,16 (т, J=7,48 Гц, 1H) 8,13 (д, J=3,37 Гц, 1H). HRMS (A) m/z 339,1075 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,86 мин.

Пример 568. 2-фтор-N-(транс-4-гидроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамид



Стадия 1: Получение (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбониламино)этил)-2-фторбензойной кислоты

К (S)-4-(1-аминоэтил)-2-фторбензойной кислоте (900 мг, 4,10 ммоль) добавляли DCM (11 мл), основание Хюнига (2,147 мл, 12,29 ммоль) и ВОС-ангидрид (1,998 мл, 8,61 ммоль). Затем добавляли NMP (11,00 мл) для растворимости. Реакционную смесь обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин и перемешивали при комнатной температуре в течение 22 ч, с последующей ЖХМС. Большую часть DCM отгоняли концентрированием. Затем в неочищенную реакционную смесь добавляли 120 мл воды и подщелачивали 10 мл 5 М раствора NaOH. Основной водный раствор экстрагировали раствором 2×50 мл (15% этилацетат в гептане). Затем в основной водный раствор (с продуктом) добавляли 150 мл этилацетата и при перемешивании подкисляли 2 М водным раствором HCl до уровня pH около 3. Далее этилацетат экстрагировали, сохраняли и подкисленную воду снова экстрагировали 100 мл этилацетата. Органические слои объединяли и промывали 0,5 М водным раствором HCl 1×40 мл, водой 3×40 мл и концентрировали до постоянной массы с получением 1104 мг (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбониламино)этил)-2-фторбензойной кислоты, используемой в чистом виде. ЖХМС m/z ВОС образец 269,0 (M+H-15 фрагмент) и слабый 228,0 (M+H-56 фрагмент) по сравнению с ожидаемым 284,0 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,72 мин.

Стадия 2: Получение трет-бутил (S)-1-(3-фтор-4-(транс-4-гидроксициклогексилкарбамоил)фенил)этилкарбамата

К (S)-4-(1-(трет-бутоксикарбониламино)этил)-2-фторбензойной кислоте (40,8 мг, 0,144 ммоль) добавляли NMP (0,5 мл), транс-4-аминоциклогексанол (41,5 мг, 0,360 ммоль), основание Хюнига (0,101 мл, 0,576 ммоль) и NATU (110 мг, 0,288 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, с последующей ЖХМС. В реакционную смесь добавляли 0,5 мл NMP, фильтровали, очищали при помощи препаративной жидкостной хроматографии и лиофилизировали с получением 33 мг трет-бутил (S)-1-(3-фтор-4-(транс-4-гидроксициклогексилкарбамоил)фенил)этилкарбамата в виде соли TFA. ЖХМС m/z 381,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,70 мин.

Стадия 3: Получение 4-((S)-1-аминоэтил)-2-фтор-N-(транс-4-гидроксициклогексил)бензамида

К трет-бутил (S)-1-(3-фтор-4-(транс-4-гидроксициклогексилкарбамоил)фенил)этилкарбамату (33 мг, 0,087 ммоль) добавляли, 4 М раствор HCl в диоксане (2 мл, 8,00 ммоль) и MeOH (0,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, с последующей ЖХМС. Растворитель удаляли концентрированием с остатком с получением 4-((S)-1-аминоэтил)-2-фтор-N-(транс-4-

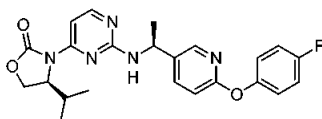
гидроксициклогексил)бензамида с количественным выходом (0,087 ммоль) в виде соли HCl. ЖХМС  $m/z$  281,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,33 мин.

Стадия 4: Получение 2-фтор-N-(транс-4-гидроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамида

К 4-((S)-1-аминоэтил)-2-фтор-N-((1R,4S)-4-гидроксициклогексил)бензамиду (0,024 г, 0,087 ммоль) добавляли (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (0,034 г, 0,139 ммоль), DMSO (0,6 мл) и основание Хюнига (0,053 мл, 0,305 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100-105°C в течение 16 ч или до проведения ЖХМС. Реакционную смесь охлаждали, добавляли 0,5 мл DMSO, фильтровали, очищали при помощи препаративной жидкостной хроматографии и лиофилизировали с получением 10,1 мг 2-фтор-N-(транс-4-гидроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил) бензамида в виде соли TFA. ЖХМС  $m/z$  486,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,57 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 8,13 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,70 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,13-7,28 (м, 2H), 5,16 (шир.с, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,37 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,82 (шир.с, 1H), 3,53 (д, J=3,9 Гц, 1H), 1,97 (дд, J=5,1, 3,1 Гц, 4H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,38 (т, J=8,6 Гц, 4H), 0,50-0,88 (м, 6H); HRMS (A)  $m/z$  486,2523 (M+H)<sup>+</sup>.

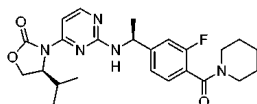
Пример 569. (S)-3-(2-((S)-1-(6-(4-фторфенокси)пиридин-3-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он



К (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-ону (28 мг, 0,116 ммоль) добавляли (S)-1-(6-(4-фторфенокси)пиридин-3-ил)этанамин (46,7 мг, 0,174 ммоль), DMSO (0,6 мл) и основание Хюнига (0,071 мл, 0,406 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 105-110°C в течение 24 ч или до проведения ЖХМС. Реакционной смеси давали остыть, добавляли 0,5 мл DMSO, фильтровали, очищали при помощи препаративной жидкостной хроматографии и лиофилизировали с получением 7,1 мг (S)-3-(2-((S)-1-(6-(4-фторфенокси)пиридин-3-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она в виде соли TFA. ЖХМС  $m/z$  438,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,82 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 8,04 (д, J=6,3 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H), 7,53 (д, J=6,3 Гц, 1H), 6,94-7,10 (м, 4H), 6,84 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,05 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,61 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,28 (д, J=5,5 Гц, 2H), 1,49 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,51-0,78 (м, 6H); HRMS (A)  $m/z$  438,1946 (M+H)<sup>+</sup>.

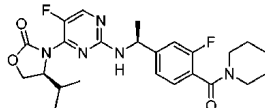
Пример 570. (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(пиперидин-1-карбонил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он



К (S)-4-(1-аминоэтил)-2-фторфенил(пиперидин-1-ил)метанону (0,019 г, 0,076 ммоль) добавляли (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (0,028 г, 0,114 ммоль), NMP (0,5 мл) и основание Хюнига (0,033 мл, 0,190 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 105-110°C в течение 16 ч или до проведения ЖХМС. Реакционной смеси давали остыть, добавляли 0,5 мл NMP, фильтровали, очищали при помощи препаративной жидкостной хроматографии и лиофилизировали с получением 4,0 мг (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(пиперидин-1-карбонил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она в виде соли TFA. ЖХМС  $m/z$  456,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,74 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 8,13 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,30-7,38 (м, 1H), 7,23-7,28 (м, 1H), 7,20 (д, J=10,6 Гц, 1H), 5,18 (шир.с, 1H), 4,63-4,74 (м, 1H), 4,33-4,42 (м, 2H), 3,61-3,79 (м, 2H), 1,61-1,76 (м, 5H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,51 (шир.с, 2H), 0,77 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H); HRMS (A)  $m/z$  456,2416 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 571. (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(3-фтор-4-(пиперидин-1-карбонил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он



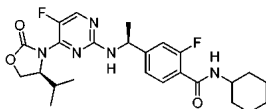
К (S)-4-(1-аминоэтил)-2-фторфенил(пиперидин-1-ил)метанону (0,019 г, 0,076 ммоль) добавляли (S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он (0,030 г, 0,114 ммоль), NMP (0,5 мл) и основание Хюнига (0,033 мл, 0,190 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 105-110°C в течение 8 ч или до проведения ЖХМС. Реакционной смеси давали остыть, добавляли 0,5 мл NMP, фильтровали, очищали при помощи препаративной жидкостной хроматографии и лиофилизировали с получением 4,5 мг (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(3-фтор-4-(пиперидин-1-карбонил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она в виде соли TFA. ЖХМС  $m/z$  474,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,91 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 8,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,22-7,33 (м, 2H), 7,17 (д, J=11,0 Гц, 1H),

4,97 (кв,  $J=7,0$  Гц, 1H), 4,59 (шир.с, 1H), 4,47 (т,  $J=8,8$  Гц, 1H), 4,20-4,32 (м, 1H), 3,68 (шир.с, 2H), 1,57-1,75 (м, 5H), 1,48 (д,  $J=7,0$  Гц, 5H), 0,69 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H); HRMS (A)  $m/z$  474,2330 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 572.

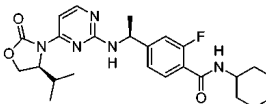
N-циклогексил-2-фтор-4-((S)-1-(5-фтор-4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамид



К (S)-4-(1-аминоэтил)-N-циклогексил-2-фторбензамиду (16 мг, 0,061 ммоль) добавляли (S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-он (31,4 мг, 0,121 ммоль), NMP (0,5 мл) и основание Хюнига (0,032 мл, 0,182 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 125°C в течение 4 ч или до проведения ЖХМС. Реакционной смеси давали остыть, добавляли 0,5 мл NMP, фильтровали, очищали при помощи препаративной жидкостной хроматографии и лиофилизовали с получением 2,5 мг N-циклогексил-2-фтор-4-((S)-1-(5-фтор-4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамида в виде соли TFA. ЖХМС  $m/z$  488,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,99 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  м.д. 8,21 (шир.с, 1H), 7,62 (т,  $J=7,8$  Гц, 1H), 7,24 (дд,  $J=8,0, 1,4$  Гц, 1H), 7,16 (д,  $J=12,1$  Гц, 1H), 4,39-4,54 (м, 2H), 4,23 (т,  $J=7,2$  Гц, 1H), 3,83 (т,  $J=10,4$  Гц, 1H), 1,86-1,97 (м, 2H), 1,76 (д,  $J=12,9$  Гц, 2H), 1,64 (д,  $J=12,9$  Гц, 1H), 1,48 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 1,12-1,42 (м, 6H), 0,61 (шир.с, 6H); HRMS (A)  $m/z$  488,2484 (M+H)<sup>+</sup>.

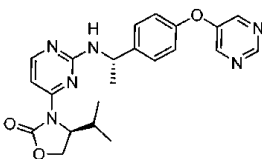
Пример 573. N-циклогексил-2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамид



К (S)-4-(1-аминоэтил)-N-циклогексил-2-фторбензамиду (16 мг, 0,061 ммоль) добавляли (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-он (29,3 мг, 0,121 ммоль), NMP (0,5 мл) и основание Хюнига (0,032 мл, 0,182 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 125°C в течение 4 ч или до проведения ЖХМС. Реакционной смеси давали остыть, добавляли 0,5 мл NMP, фильтровали, очищали при помощи препаративной жидкостной хроматографии и лиофилизовали с получением 5,6 мг N-циклогексил-2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамида в виде соли TFA. ЖХМС  $m/z$  470,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,83 мин.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  м.д. 8,12 (шир.с, 1H), 7,57-7,73 (м, 2H), 7,13-7,27 (м, 2H), 5,15 (шир.с, 1H), 4,66 (шир.с, 1H), 4,36 (д,  $J=5,5$  Гц, 2H), 3,76-3,94 (м, 1H), 1,87-1,99 (м, 2H), 1,77 (д,  $J=12,9$  Гц, 2H), 1,65 (д,  $J=13,7$  Гц, 1H), 1,57 (д,  $J=7,0$  Гц, 3H), 1,12-1,50 (м, 6H), 0,73 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H); HRMS (A)  $m/z$  470,2572 (M+H)<sup>+</sup>.

Пример 574. (S)-4-Изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(пиримидин-5-илокси)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он

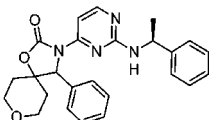


К раствору (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин-2-она (43 мг, 0,169 ммоль) в NMP (0,7 мл) добавляли (S)-1-(4-(пиримидин-5-илокси)фенил)этанамин (41 мг, 0,169 ммоль) и DIEA (88 мкл, 0,507 ммоль). Коричневую реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 дней. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водным раствором бикарбоната натрия. Отделенный органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с обращенной фазой [C-18] с получением (S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(пиримидин-5-илокси)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (7 мг) в виде его соли трифторуксусной кислоты.

MS  $m/z$  421,3 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,68 мин.

HRMS (A)  $m/z$  421,1996 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,54 мин.

Пример 575. 4-Фенил-3-(2-(((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-1,8-диокса-3-азаспиро[4,5]декан-2-он



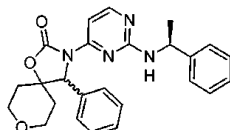
Смесь неочищенного 3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-фенил-1,8-диокса-3-азаспиро[4,5]декан-2-она



(330 мг, 0,954 ммоль), (S)-1-фенилэтанамин (810 мг, 6,68 ммоль), основания Хюнига (1,17 мл, 6,68 ммоль) в DMA (3,5 мл) нагревали в закрытой пробирке при 80°C в течение ~16 ч. Смеси давали остыть до комнатной температуры, разбавляли при помощи DMSO и очищали при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой. Выбранные фракции объединяли и лиофилизировали, с получением 4-фенил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-1,8-диокса-3-азаспиро[4,5]декан-2-она в виде его соли трифторуксусной кислоты в виде белого твердого вещества. ЖХМС  $m/z$  431,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,83 мин.

Твердое вещество растворяли в смеси этилацетат/насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Отделенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (2х), насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, отфильтровывали и концентрировали при пониженном давлении с получением 4-фенил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-1,8-диокса-3-азаспиро[4,5]декан-2-она (120 мг).

Примеры 576 и 577. (S)-4-фенил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-1,8-диокса-3-азаспиро[4,5]декан-2-он и (R)-4-фенил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-1,8-диокса-3-азаспиро[4,5]декан-2-он



120 мг 4-фенил-3-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-1,8-диокса-3-азаспиро[4,5]декан-2-она растворяли в EtOH (10 мл).

Аналитическое разделение.

Колонка: CHIRALPAK AD-H (5 мкм) 100×4,6 мм (Daicel Chemical Industries, LTD.).

Растворитель: н-гептан:этиловый спирт = 70:30

Скорость потока: 1,0 мл/мин; детекция: UV = 220 нм.

Фракция 1: Время удерживания: 5,84 мин.

Фракция 2: Время удерживания: 10,18 мин.

Препаративное разделение.

Колонка: CHIRALPAK AD-грег (10 мкм) 2×25 см.

Растворитель: н-гептан:этиловый спирт = 70:30

Скорость потока: 20 мл/мин; 37,26 кг/см<sup>2</sup> (530 psi); вводимый объем: 4 мл; детекция: UV=210 нм.

Фракции концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ацетонитриле и фильтровали через шприцевой фильтр, разбавляли водой и лиофилизировали.

Пример 576: пик 1: белый порошок. Выход: 52,0 мг; de=99% (UV, 220 нм).

ЖХМС  $m/z$  431,3 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,81 мин.

Пример 577: пик 2: белый порошок. Выход: 47,8 мг; de=99% (UV, 220 нм).

ЖХМС  $m/z$  431,3 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,81 мин.

Примеры 578 и 579.

(R)-8-фенил-7-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-2,5-диокса-7-азаспиро[3,4]октан-6-он и (S)-8-фенил-7-(2-((S)-1-фенилэтиламино)пиримидин-4-ил)-2,5-диокса-7-азаспиро[3,4]октан-6-он с использованием способов, аналогичных тем, которые описаны для получения соединений примера 576 и 577.

Таблица 23

Пример No	Структура	Хиральная колонка для разделения/ условия	Хиральная колонка для контроля качества/ условия	Время удерживания
578 (Пик 1)		AD колонка; 56 мг/6 мл EtOH; гептан:EtOH 75:25;	AD-H колонка; гептан:EtOH 75:25; 1 мл/мин	5,4 минут
579 (Пик 2)		20 мл/мин, 28,12 кг/см <sup>2</sup> (400 psi)	AD-H колонка; гептан:EtOH 75:25; 1 мл/мин	8,9 минут

Соединения в табл. 24 получали с использованием способа, аналогичного тому, который описан для получения соединения примера 569.

Таблица 24

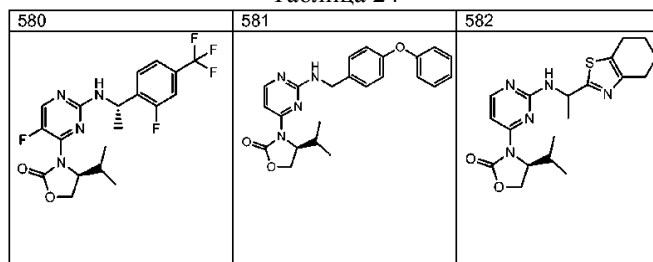
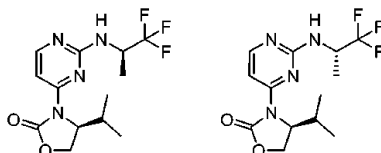


Таблица 25. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и ЖХМС сигнал для каждого соединения, перечисленного в табл. 24

Пример: название	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	ЖХМС
580: (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,46-0,69 (м, 6H), 0,81-0,91 (м, 1H), 1,53 (д, J=3,00 Гц, 3H), 4,21-4,29 (м, 1H), 4,43-4,53 (м, 2H), 5,25 (м, J=7,00, 7,00, 7,00 Гц, 1H), 7,43 (м, J=7,40 Гц, 2H), 7,52-7,59 (м, 1H), 8,21-8,27 (м, 1H)	HRMS (A) m/z 431,1516 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-2,40 мин
581: (S)-4-изопропил-3-(2-(4-феноксифениламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,63-1,00 (м, 7H), 4,37-4,49 (м, 2H), 4,58-4,65 (м, 1H), 4,66-4,78 (м, 2H), 6,95-7,02 (м, 4H), 7,10-7,16 (м, 1H), 7,32-7,40 (м, 4H), 7,75 (д, J=7,04 Гц, 1H), 8,16 (д, J=6,65 Гц, 1H)	HRMS (A) m/z 405,1935 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-2,02 мин
582: (4S)-4-изопропил-3-(2-(1-(4,5,6,7-тетрагидробензо[d]триазол-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он		HRMS (A) m/z 388,1814 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-1,82/1,88 мин

Примеры 583 и 584. (S)-4-изопропил-3-(2-((R)-1,1,1-трифторпропан-2-иламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1,1,1-трифторпропан-2-иламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он



К раствору (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (40 мг, 0,166 ммоль) в 2-бутаноле добавляли 1,1,1-трифторпропан-2-амин (74,9 мг, 0,662 ммоль) и моногидрат паратолуолсульфоновой кислоты (74,9 мг, 0,662 ммоль). Смесь нагревали в атмосфере аргона в закрытом сосуде в течение ~7 дней при 115°C. Независимо, к раствору (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-она (100 мг, 0,414 ммоль) в 2-бутаноле добавляли 1,1,1-трифторпропан-2-амин (187 мг, 1,655 ммоль) и моногидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (157 мг, 0,828 ммоль). Смесь нагревали в атмосфере аргона в закрытом сосуде при 115°C в течение ~4 дней. Две реакционные смеси объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли при помощи DMSO и воды (~10% об. DMSO), фильтровали через шприцевой фильтр и очищали при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой. Выбранные фракции собирали и лиофилизировали с получением двух изомеров в виде белых твердых веществ в виде их солей трифторуксусной кислоты. 1-ый пик 58 3: Выход: 2,9,1 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 0,90 (д, J=7,04 Гц, 3H) 0,98-1,02 (м, 3H) 1,45 (д, J=7,04 Гц, 3H) 2,59 (дтд, J=13,89, 6,95, 6,95, 3,52 Гц, 1H) 4,43-4,47 (м, 2H) 4,76-4,83 (м, 2H) 7,70 (д, J=5,87 Гц, 1H) 8,20 (д, J=6,26 Гц, 1H).

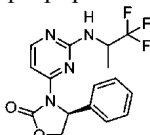
ЖХМС m/z 319,3 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,73 мин, HRMS (A) m/z 319,1391 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,89 мин.

2-ой пик 58 4: Выход: 38,5 мг.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 0,87 (д, J=7,04 Гц, 3H) 0,98 (д, J=7,04 Гц, 3H) 1,45 (д, J=7,04 Гц, 3H) 2,48-2,60 (м, 1H) 4,40-4,49 (м, 2H) 4,88-4,95 (м, 2H) 7,69 (д, J=5,8 7 Гц, 1H) 8,20 (д, J=6,65 Гц, 1H).

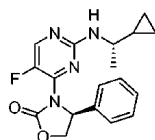
ЖХМС m/z 319,3 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,73 мин, HRMS (A) m/z 319,1385 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,88 мин.

Пример 585. (4S)-4-фенил-3-(2-(1,1,1-трифторпропан-2-иламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он



Смесь (S)-3-(2-хлорпиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-она (40 мг, 0,145 ммоль), 1,1,1-трифторпропан-2-амина (82 мг, 0,725 ммоль), основания Хюнига (0,038 мл, 0,218 ммоль) в DMSO (0,4 мл) нагревали в атмосфере аргона при 115°C в течение ~3 дней. Затем смеси давали остыть до комнатной температуры. Смесь разбавляли при помощи DMSO и воды (~10% об. DMSO), фильтровали через шприцевой фильтр и очищали при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой. Выбранные фракции собирали и лиофилизировали с получением (4S)-4-фенил-3-(2-(1,1,1-трифторпропан-2-иламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-она (соотношение двух изомеров: 7/3) в виде белого твердого вещества в виде его соли трифторуксусной кислоты. ЖХМС  $m/z$  353,2 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,78 мин. HRMS (A)  $m/z$  353,1231 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 1,92/1,96 мин.

Пример 586. (S)-3-(2-((S)-1-циклопропилэтиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он



Смесь (S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-она (40 мг, 0,136 ммоль), (S)-1-циклопропилэтанамин (34,8 мг, 0,409 ммоль), основания Хюнига (0,119 мл, 0,681 ммоль) в DMSO (0,4 мл) нагревали в атмосфере аргона при 105-115°C в течение ~18 ч (альтернатива: 120-135°C в течение ~90 мин). Затем смеси давали остыть до комнатной температуры. Смесь разбавляли при помощи DMSO и воды (~10 об.% DMSO), фильтровали через шприцевой фильтр и очищали при помощи ВЭЖХ с обращенной фазой. Выбранные фракции собирали и лиофилизировали с получением (S)-3-(2-((S)-1-циклопропилэтиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-она (26 мг) в виде белого твердого вещества в виде его соли трифторуксусной кислоты.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ м.д. 0,14-0,05 (м, 1H), 0,01-0,08 (м, 1H), 0,23-0,31 (м, 1H), 0,36-0,44 (м, 1H), 0,78-0,86 (м, 1H), 1,19 (д, J=6,65 Гц, 3H), 3,05-3,14 (м, 1H), 4,25-4,32 (м, 1H), 4,89-4,90 (м, 1H), 5,77 (т, J=8,61 Гц, 1H), 7,32-7,39 (м, 5H), 8, 15 (д, J=3, 52 Гц, 1H).

ЖХМС  $m/z$  343,1 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 0,88 мин, HRMS (A)  $m/z$  343,1577 (M+H)<sup>+</sup>, Rt 2,09 мин.

Соединения в табл. 26 получали с использованием способа, аналогичного тому, который описан для получения соединения примера 586.

Таблица 26

587	588	589

Таблица 27. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и ЖХМС сигнал для каждого соединения, перечисленного в табл. 26

Пример: название	<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц) δ м.д.	ЖХМС
587: (S)-3-(2-((S)-1-циклопропилэтиламино)пиримидин-4-ил)-4-фенилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) -0,55 - -0,27 (м, 1H), -0,01 (м, J=9,00, 4,30 Гц, 1H), 0,12-0,32 (м, 1H), 0,35-0,50 (м, 1H), 0,64-0,93 (м, 1H), 1,28 (д, J=1,00 Гц, 3H), 2,77-3,00 (м, 1H), 4,26 (дд, J=1,00 Гц, 1H), 4,76-4,95 (м, 1-2H; наложения с растворителем), 5,75 (дд, J=1,00 Гц, 1H), 7,17-7,52 (м, 5H), 7,78 (д, J=1,00 Гц, 1H), 8,08 (д, J=7,04 Гц, 1H)	MS $m/z$ 325,2 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-0,77 мин. HRMS (A) $m/z$ 325,1664 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-1,53 мин
588: (S)-4-(бифенил-4-ил)-3-(2-((S)-1-циклопропилэтиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,01 (м, J=4,30 Гц, 1H), 0,14-0,26 (м, 1H), 0,33-0,45 (м, 1H), 0,73-0,85 (м, 1H), 1,28 (д, J=6,65 Гц, 3H), 2,91-3,02 (м, 1H), 4,32	MS $m/z$ 401,3 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-0,89 мин. HRMS (A) $m/z$ 401,1988 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-

Соединения в табл. 28 получали с использованием способа, аналогичного тому, который описан для получения соединения примера 568.

	(дд, J=9,00, 4,30 Гц, 1H), 4,89-4,96 (м, 1H), 5,81 (дд, J=9,00, 4,30 Гц, 1H), 7,34-7,42 (м, 3H), 7,45 (т, J=7,63 Гц, 2H), 7,59-7,64 (м, 2H), 7,67 (м, J=8,20 Гц, 2H), 7,79 (д, J=7,04 Гц, 1H), 8,10 (д, J=7,04 Гц, 1H)	1,89 мин
589: (S)-3-(2-(1-циклопропилэтиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)-4,4,5,5-тетраметилхсазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 0,17-0,24 (м, 1H), 0,31 (дкв, J=9,34, 4,71 Гц, 1H), 0,41-0,55 (м, 2H), 0,93-1,04 (м, 1H), 1,26 (д, J=6,65 Гц, 3H), 1,42 (с, 6H), 1,49 (с, 6H), 3,34-3,42 (м, 1H), 8,17 (д, J=3,13 Гц, 1H). MS m/z 323,6 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-0,89 мин. HRMS m/z 323,1891 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt-2,10 мин	HRMS (A) m/z 464,1125 (M+H) <sup>+</sup> ; Rt 2,28 мин

Таблица 28

590	591	592
593	594	595

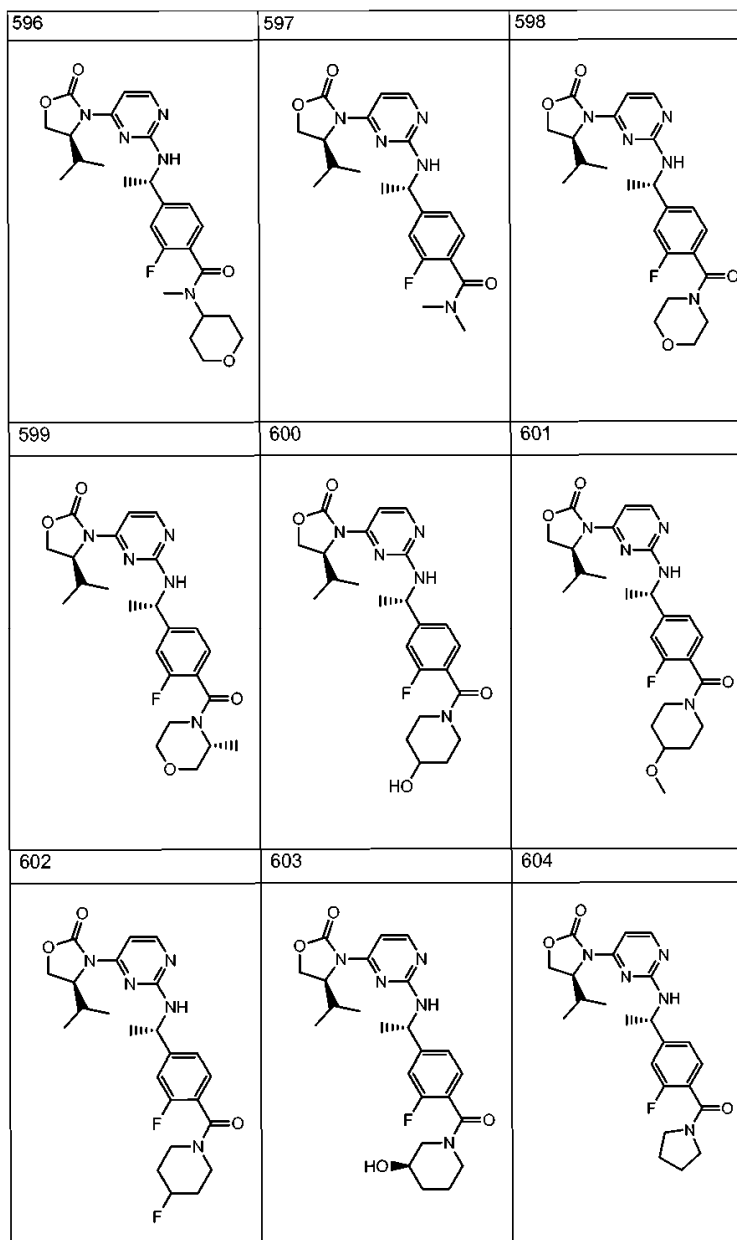


Таблица 29. Химическое название, химические сдвиги ЯМР и ЖХМС сигнал для каждого соединения, перечисленного в табл. 28

Пример: название	$^1\text{H}$ ЯМР (400 МГц) $\delta$ м.д.	ЖХМС
590: N-циклопентил-2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамид	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,13-7,31 (м, 2H), 5,17 (шир.с, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,34-4,41 (м, 2H), 4,24-4,33 (м, 1H), 1,99 (дт, J=11,7, 5,9 Гц, 2H), 1,73 (д, J=6,7 Гц, 2H), 1,49-1,66 (м, 8H), 0,74 (шир.с, 3H), 0,61 (шир.с, 3H)	HRMS (A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 456,2422
591: N-(4,4-дифторциклогексил)-2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамид	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,12-7,32 (м, 2H), 5,16 (шир.с, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,37 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,00 (т, J=10,0 Гц, 1H), 1,82-2,13 (м, 6H), 1,61-1,77 (м, 2H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,73 (шир.с, 3H), 0,61 (шир.с, 3H)	HRMS (A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 506,2388
592: 2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензамид	(CD <sub>3</sub> OD) 8,13 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,58-7,71 (м, 2H), 7,13-7,29 (м, 2H), 5,16 (шир.с, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,36 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,01-4,16 (м, 1H), 3,94 (д, J=11,3 Гц, 2H), 3,50 (тт, J=11,7, 2,0 Гц, 2H), 1,82-1,94 (м, 2H), 1,59-1,69 (м, 2H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,73 (шир.с, 3H), 0,61 (шир.с, 3H)	HRMS (A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 472,2366
593: 2-фтор-N-((1R,2S)-2-гидроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамид	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,83 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,14-7,36 (м, 2H), 5,15 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,65 (шир.с, 1H), 4,36 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,96-4,05 (м, 1H), 3,94 (д, J=2,3 Гц, 1H), 1,79 (дд, J=10,4, 4,5 Гц, 1H), 1,69 (д, J=5,9 Гц, 4H), 1,54-1,64 (м, 5H), 1,28-1,48 (м, 2H), 0,70 (шир.с, 3H), 0,60 (шир.с, 3H)	HRMS (A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 486,2526

594: N-(1,1-диоксидотетрагидро-2H-тиопиран-4-ил)-2-фтор-4-((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)бензамид	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,69 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,64 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,15-7,31 (м, 2H), 5,16 (шир.с, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,36 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,13-4,27 (м, 1H), 3,08 (д, J=13,7 Гц, 2H), 2,25-2,36 (м, 2H), 2,07-2,24 (м, 2H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,73 (шир.с, 3H), 0,61 (шир.с, 3H)	HRMS (A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 520,203
595: 2-фтор-N-((1R,2R)-2-гидроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамид	(CD <sub>3</sub> OD) 8,13 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,63-7,78 (м, 2H), 7,14-7,30 (м, 2H), 5,15 (шир.с, 1H), 4,67 (шир.с, 1H), 4,36 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,67-3,83 (м, 1H), 3,38-3,51 (м, 1H), 2,01 (д, J=9,0 Гц, 2H), 1,64-1,81 (м, 3H), 1,57 (д, J=7,0 Гц, 3H), 1,17-1,46 (м, 4H), 0,74 (шир.с, 3H), 0,61 (шир.с, 3H)	HRMS (A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 486,2521
596: 2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)-N-метил-N-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бензамид	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,76 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,32-7,42 (м, 1H), 7,17-7,31 (м, 2H), 5,22 (шир.с, 1H), 4,60-4,76 (м, 2H), 4,33-4,44 (м, 2H), 4,02 (дд, J=11,3, 4,3 Гц, 1H), 3,91 (д, J=8,6 Гц, 1H), 3,45-3,65 (м, 2H), 3,07-3,21 (м, 1H), 2,99 (с, 1H), 2,80 (с, 2H), 1,81-2,05 (м, 3H), 1,52-1,71 (м, 5H), 0,78 (шир.с, 3H), 0,63 (шир.с, 3H)	HRMS (A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 486,2528
597: 2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)-N,N-диметилбензамид	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,32-7,43 (м, 1H), 7,13-7,31 (м, 2H), 5,20 (шир.с, 1H), 4,70 (шир.с, 1H), 4,33-4,45 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,92 (д, J=0,8 Гц, 3H), 1,76 (шир.с, 1H), 1,59 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,78 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H)	HRMS (A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 416,2106
598: (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(морфолин-4-карбонил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропил-оксазолидин	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,73 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,35-7,43 (м, 1H), 7,28 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=10,6 Гц, 1H), 5,18 (шир.с, 1H), 4,69 (шир.с, 1H), 4,30-4,42 (м, 2H), 3,73 (д, J=3,1	HRMS (A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 458,2209

-2-он	Гц, 4Н), 3,59 (т, J=4,7 Гц, 2Н), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 0,76 (шир.с, 3Н), 0,62 (шир.с, 3Н)	
599: (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-((R)-3-метилморфолин-4-карбонил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=6,7 Гц, 1Н), 7,76 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 7,36 (д, J=6,7 Гц, 1Н), 7,14-7,31 (м, 2Н), 5,20 (шир.с, 1Н), 4,70 (шир.с, 1Н), 4,65 (шир.с, 1Н), 4,34-4,45 (м, 2Н), 4,29 (д, J=13,3 Гц, 1Н), 3,96 (д, J=10,6 Гц, 1Н), 3,75 (д, J=11,3 Гц, 1Н), 3,51-3,67 (м, 2Н), 3,43-3,51 (м, 1Н), 3,07-3,19 (м, 1Н), 1,76 (шир.с, 1Н), 1,59 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,36 (д, J=6,7 Гц, 2Н), 1,28 (шир.с, 1Н), 0,77 (шир.с, 3Н), 0,62 (шир.с, 3Н)	HRMS (A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 472,2366
600: (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(4-гидроксипиперидин-1-карбонил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=6,7 Гц, 1Н), 7,73 (д, J=7,0 Гц, 1Н), 7,31-7,40 (м, 1Н), 7,16-7,29 (м, 2Н), 5,18 (шир.с, 1Н), 4,70 (шир.с, 1Н), 4,31-4,45 (м, 2Н), 4,16 (дд, J=12,9, 5,5 Гц, 1Н), 3,87 (шир.с, 1Н), 3,48 (д, J=14,1 Гц, 1Н), 3,35 (д, J=3,5 Гц, 1Н), 3,05-3,22 (м, 1Н), 1,85-1,98 (м, 1Н), 1,70-1,83 (м, 2Н), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,49-1,55 (м, 1Н), 1,43 (шир.с, 1Н), 0,76 (шир.с, 3Н), 0,62 (шир.с, 3Н)	HRMS (A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 472,2369
601: (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(4-метоксипиперидин-1-карбонил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,13 (д, J=6,7 Гц, 1Н), 7,70 (д, J=6,7 Гц, 1Н), 7,31-7,41 (м, 1Н), 7,26 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 7,21 (д, J=10,6 Гц, 1Н), 5,17 (шир.с, 1Н), 4,69 (шир.с, 1Н), 4,33-4,42 (м, 2Н), 3,98 (дд, J=10,8, 6,5 Гц, 1Н), 3,40-3,60 (м, 3Н), 3,34 (с, 3Н), 3,18 (д, J=8,6 Гц, 1Н), 1,88-2,03 (м, 1Н), 1,79 (шир.с, 1Н), 1,62 (шир.с, 1Н), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,49 (шир.с, 1Н), 0,76 (шир.с, 3Н), 0,62 (шир.с, 3Н)	HRMS (A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 486,2523
602: (S)-3-(2-((S)-	(CD <sub>3</sub> OD) 8,14 (д, J=6,7 Гц,	HRMS (A)



1-(3-фтор-4-(4-фторпиперидин-1-карбонил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	1H), 7,73 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,34-7,44 (м, 1H), 7,16-7,31 (м, 2H), 5,18 (шир.с, 1H), 4,93 (шир.с, 1H), 4,70 (шир.с, 1H), 4,29-4,43 (м, 2H), 3,91 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,70 (шир.с, 1H), 3,40-3,53 (м, 1H), 1,93-2,06 (м, 1H), 1,83-1,93 (м, 2H), 1,77 (дд, J=10,2, 4,7 Гц, 2H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,76 (шир.с, 3H), 0,62 (шир.с, 3H)	m/z (M+H) <sup>+</sup> 474,2324
603: (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-((R)-3-гидроксипиперидин-1-карбонил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,13 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,14-7,30 (м, 2H), 5,19 (шир.с, 1H), 4,70 (шир.с, 1H), 4,30-4,44 (м, 2H), 3,71 (шир.с, 1H), 3,38-3,52 (м, 1H), 3,08-3,19 (м, 1H), 3,02 (шир.с, 1H), 1,96 (шир.с, 1H), 1,87 (шир.с, 1H), 1,66-1,81 (м, 1H), 1,49-1,62 (м, 5H), 1,43 (шир.с, 1H), 0,78 (шир.с, 3H), 0,63 (шир.с, 3H)	HRMS (A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 472,2362
604: (S)-3-(2-((S)-1-(3-фтор-4-(пирролидин-1-карбонил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он	(CD <sub>3</sub> OD) 8,13 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,34-7,43 (м, 1H), 7,14-7,30 (м, 2H), 5,18 (шир.с, 1H), 4,70 (шир.с, 1H), 4,28-4,43 (м, 2H), 3,57 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,93-2,07 (м, 2H), 1,83-1,93 (м, 2H), 1,58 (д, J=7,0 Гц, 3H), 0,77 (шир.с, 3H), 0,63 (шир.с, 3H)	HRMS (A) m/z (M+H) <sup>+</sup> 442,2263

### Биологические данные

Биохимический анализ мутантного IDH1: ЖХ-МС детекция 2-HG.

Каталитическую активность мутантного IDH1 R132H отслеживали с использованием количественной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии (ЖХ-МС) путем детекции 2-HG, продукта реакции восстановления NADPH-зависимого альфа-KG.

Более конкретно, биохимические реакции осуществляли при комнатной температуре в 384-луночных плоскодонных планшетах Greiner (Costar, Cat. No. 781201) с использованием конечного объема реакции 30 мкл и следующих условий буфера для анализа:

50 mM HEPES pH 7,4, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 50 mM KCl, 1 mM DTT, 0,02% BSA, 5 мкМ NADPH и 100 мкМ альфа-KG.

Конечная реакционная смесь содержала 3,3% DMSO и ингибиторы с концентрациями в пределах 0,02-50 мкМ. IDH1 фермент использовали при конечной концентрации 0,25 нМ. После 45 мин инкубации реакционные смеси гасили путем добавления 10 мкл 16% муравьиной кислоты, содержащей 800 нМ 5-углерод-меченого <sup>13</sup>C-2-HG). Белок затем осаждали путем добавления 2,5 объемов ацетонитрила, с последующим центрифугированием (3000×g, 20 мин). Концентрацию 2-HG в полученных супернатантах измеряли при помощи ЖХ-МС (см. ниже).

ЖХ-МС метод.

Полученные супернатанты подвергали хроматографическому разделению на BiobasicAX колонке (2,1 мм×20 мм, размер частиц 5 мкМ, Thermo Scientific Inc.). Хроматографические подвижные фазы представляли собой следующие: А) 25 mM бикарбонат аммония и В) ацетонитрил (0,1% гидроксид аммония). Никотинамид элюировали со скоростью 1 мл/мин с использованием 85-5% В градиента в течение 0,9 мин (ЖХ-система Agilent 1200SL, автоматический пробоотборник Thermofisher LX-4) и анализировали путем многократного контроля реакции (MRM) на API4000 QTrap масс-спектрометре (ABSciex, Fа мин.gham, MA) в положительном режиме ионизации электрораспылением (ESI+). Массовый переход для 2-HG и <sup>13</sup>C-2-HG составил 147-M29 и 152-M34, соответственно. Относительные ответы (2-HG/<sup>13</sup>C-2-HG) измеряли при изменяемых концентрациях ингибитора и использовали для расчета ингибиторных IC<sub>50</sub> значений (нормализованные IC<sub>50</sub> кривые регрессии).

Экспрессия и очистка R132 белка.

IDH1 R132H клонировали в pET47b вектор с использованием сайтов рестрикции XmaI/XhoI, что давало заключенный в рамку, N-концевой His<sub>6</sub> сайт, расщепляемый Prescission протеазой. Эту плазмиду трансформировали в Rosetta™ 2(DE3) (Novagen) клетки. В встряхиваемых колбах, 8 л клеток выращивали в Terrific бульоне (Teknova) (плюс канамицин 50 мкг/мл и хлорамфеникол 34 мкг/мл) при 37°C до OD<sub>600</sub>=0,8 и экспрессию белка индуцировали путем добавления IPTG до концентрации 0,20 mM. Клетки затем выращивали в течение 18 ч при 18°C.

His<sub>6</sub>-IDH1 (R132H) Нефракционированный белок.

MAHHHHHSAALEVLFQGGPMSKKISGGSVVEMQGDDEMTRIIWELIKEKLIFFYVELD  
 LHSYDLGIENRDATNDQVTKDAAEAIAKKNVGVKCATITPDEKRVVEEFKLLQMWKSPNGTIRN  
 ILGGTVFREAIIICKNIPRLVSGWVKPIIIIGHNAYGDQYRATDFVVPVPGPKVEITYTPSDGTQK  
 VTYLVHNFEEGGGVAMGMYNQDKSIEDFAHSSFQMALESGWPLYLSTKNTILKKYDGRFKDIF  
 QEIYDKQYKSQFEAQKIWYEHRLIDDMVAQAMKSEGGFIWACKNYDGDVQSDSVAQGYGSLGM  
 MTSVLVCPDGKTVEAEAAHGTVTRHYRMYQKGQETSTNPIASIFAWTRGLAHRRAKLDNNKELA  
 FFANALEEVS IETIEAGFMTKDLAACIKGLPNVQRSYDYLNTFEFMDKLGLENLKI KLAQAKL  
 (stop) (SEQ ID NO: 1)

IDH1 (R132H) Precission фракционированный белок (N-концевой gpg представляет собой артефакт клонирования).

GPGMSKKISGGSVVEMQGDDEMTRIIWELIKEKLIFFYVELDLHSYDLGIENRDATNDQ  
 VTKDAAEAIAKKNVGVKCATITPDEKRVVEEFKLLQMWKSPNGTIRN ILGGTVFREAIIICKNIP  
 RLVSGWVKPIIIIGHNAYGDQYRATDFVVPVPGPKVEITYTPSDGTQKVTYLVHNFEEGGGVAMG  
 MYNQDKSIEDFAHSSFQMALESGWPLYLSTKNTILKKYDGRFKDIFQEIYDKQYKSQFEAQKI  
 WYEHRLIDDMVAQAMKSEGGFIWACKNYDGDVQSDSVAQGYGSLGM MTSVLVCPDGKTVEAEAA  
 HGTVTRHYRMYQKGQETSTNPIASIFAWTRGLAHRRAKLDNNKELAFFANALEEVS IETIEAG  
 FMTKDLAACIKGLPNVQRSYDYLNTFEFMDKLGLENLKI KLAQAKL (stop) (SEQ ID NO:  
 2)

## Очистка.

Клетки гомогенизировали в лизисном буфере с ингибиторами протеазы (полностью свободный от EDTA ингибитор протеазы, таблетки (Roche), 1 таблетка на 50 мл буфера), ДНКазой и до 200 мкМ PMSF и лизировали в Микрофлюидизаторе. После лизиса добавляли Triton X-100 до 0,1% и перемешивали при 4°C в течение 30 мин.

Очищенный лизат загружали на 2×5 мл HisTrap FF crude колонки (GE), тщательно промывали Лизисным Буфером до стабилизации A<sub>280</sub> и элюировали при помощи Ni Элюирующего Буфера. Максимально элюирующие фракции концентрировали до 30 мл, добавляли EDTA до 1 мМ и добавляли GST-Precission протеазу до 3 Ед/100 мкг белка. Образец диализировали против 2 л Диализного Буфера I (MWCO 50 кДа) в течение 6 ч при 4°C, затем диализировали против 2 л Диализного Буфера II по меньшей мере в течение еще 6 ч. GST-Precission расщепленный образец встряхивали с глутатион агарозными шариками, центрифугировали и затем супернатант загружали в 5 мл HisTrap HP колонку и протекающий поток собирали.

Протекающий поток затем разбавляли при помощи охлажденного льдом 20 мМ Tris pH 7,4 и 1 мМ ТСЕР, пока проводимость не падала до 5 мс/см (примерно трехкратное разведение). Этот образец затем пропускали через NiTrap Q колонку и протекающий поток концентрировали до 10 мл и загружали в уравновешенную 26/60 Superdex 200 колонку с использованием SEC Буфера в качестве подвижной фазы. Максимально элюирующие фракции собирали, концентрировали и разделяли на аликвоты.

Лизисный Буфер: 50 мМ Tris pH=7,4, 500 мМ NaCl, 20 мМ имидазола и 1 мМ ТСЕР.

Ni Элюирующий Буфер: 50 мМ Tris pH=7,4, 150 мМ NaCl, 200 мМ имидазола и 1 мМ ТСЕР.

Диализный Буфер I : 20 мМ Tris pH=7,4, 150 мМ NaCl, 1 мМ ТСЕР и 50 мМ имидазола.

Диализный Буфер II: 20 мМ Tris pH=7,4, 150 мМ NaCl и 1 мМ ТСЕР.

SEC Буфер: 20 мМ Tris pH=7,4, 150 мМ NaCl и 1 мМ ТСЕР.

Результаты биохимического анализа мутантного IDH1 (mIDH R132H) представлены в табл. 30. Некоторые из примеров анализировали несколько раз, и поэтому IC<sub>50</sub> значения представлены в виде диапазона активности.

## Флуоресцентный биохимический анализ.

IDH1 (R132H) мутант катализирует восстановленную форму NADP<sup>+</sup> (NADPH) и α-кетоглутарата (α-KG) с образованием никотинамидадениндинуклеотидфосфата (NADP<sup>+</sup>) и R(-)-2-гидроксиглутарата (2HG). Реакцию можно отслеживать кинетически, отслеживая окисление NADPH до NADP<sup>+</sup>, которое измеряют с использованием флуоресценции, возбуждение при 355 нм и эмиссия при 530 нм. Реакции отслеживали с использованием устройства Perkin-Elmer Envision, Model 2101. Более конкретно, биохимические реакции осуществляли при комнатной температуре в 384-луночных плоскодонных планшетах Greiner (Cat. No. 781076) с использованием конечного объема реакции 20 мкл и следующих условий буфера для анализа: 50 мМ HEPES pH 7,5, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>, 1 мМ DTT, 0,02% BSA, 0,02% Tween-20, 10 мкМ NADPH и 100 мкМ α-KG. Конечная реакционная смесь содержала 2,5% DMSO и испытываемые соединения с концентрациями в пределах 0,0000008-25 мкМ. IDH1 (R132H) фермент использовали при конечной концентрации 10 нМ. Подгонку кривой доза-ответ для определений IC<sub>50</sub> осуществляли в Helios модуле пакета программ DAVID. Использовали логистическую модель с 4 параметрами: y=мин+ ((макс-

мин)/1+ (x/C<sub>50</sub>)<sup>угол наклона</sup>).

Таблица 30. Результаты ЖХ-МС и флуоресцентного биохимического анализа

Номер Примера	ЖХ-МС биохимический анализ IC <sub>50</sub> (мкМ)	Флуоресцентный биохимический анализ IC <sub>50</sub> (мкМ)
1	0,084-0,236	
2	>50	
3	0,086-0,575	0,091-0,501
4	4,612	
5	0,410-0,600	
6	12,175	
7	2,527	
8	13,011	
9	6,444	
10	0,355-0,419	
11	0,770-4,552	
12	1,990-2,391	9,55
13	18,344-29,100	
14	2,333-2,814	
15	5,383	
16	>50	
17	7,625	
18	>50	
19	>50	
20	>50	
21	4,169	
22	19,671	
23	0,502-0,591	
24	3,564	
25	18,182->50	
26	>50	
27	2,486-2,730	
28	4,427-4,625	
29	4,630-11,566	
30	1,072	
31	1,721	

## 025183

32	9,797	
33	3,483	
34	7,588	
35	0,222-0,273	
36	17,576	
37	4,595	
38	>50	
39	8,806	
40	20,34	
41	0,291-0,581	
42	0,584	
43	7,686	
44	0,125	
45	>50	
46	0,234	
47	7,481	
48	2,090-2,601	1,91
49	2,803	
50	0,076-0,100	
51	19,457	
52	23,847	
53	3,852	
54	0,141	
55	3,494	
56	9,502	
57	1,393-3,153	7,58
58	>50	
59	0,575	
60	0,052	0,094
61	12,729	
62	0,117-0,178	
63	0,085-0,124	
64	6,79	
65	0,25	
66	0,073	
67	5,342	
68	6,302	
69	0,127-0,390	
70	0,195-0,230	
71	20,503	
72	37,361	
73	0,316	
74	2,569	
75	1,338	4,27
76	8,008	
77	11,26	
78	28,611	
79	0,09	
80	0,679	
81	0,103	
82	0,163-0,217	

## 025183

83	0,238-0,462	
84	0,075	
85	1,061	17,9
86	9,767	
87	0,126	0,245
88	0,148-0,344	
89	0,203	0,308
90	0,272	0,275
91	2,875	
92	0,211-0,544	0,598
93	0,405-0,905	
94	4,487	
95	0,655	0,571
96	>50	
97	0,195	0,166
98	0,628	
99	0,184	
100	0,169	
101	2,382	
102	0,401	
103	3,184	
104	0,207	
105	0,352	0,352
106	1,918	
107	3,445	
108	>50	
109	0,542	0,939
110	0,188	0,284
111	0,125	
112	7,768	
113	1,925	
114	0,697	1,14
115	0,092	0,126
116	2,038	
117	0,163-0,217	
118	1,302-2,152	
119	0,117	0,149
120	0,258-0,847	
121	0,081-0,448	
122	0,157-0,379	
123	0,112	0,162
124	0,081-0,298	0,791
125	1,012	
126	0,118	
127	0,158	0,215
128	0,565	
129	0,467	
130	0,549-0,615	
131	14,319	
132	31,016	
133	7,115	

## 025183

134	3,102	
135	11,6	
136	6,455	
137	3,14	
138	1,061	
139	1,252	2,5
140	0,089	0,114-0,181
141	0,095	
142	0,390-0,512	
143	>50	
144	>50	
145	6,807	
146	11,362	
147	6,445	
148	3,544	
149	0,647	
150	0,53	0,538
151	1,363	
152	0,385	0,598
153	0,759	0,582
154	0,049	0,091
155	0,04	
156	0,232	0,248
157	>50	
158	0,873	1,41
159	0,287	
160	6,078	
161	6,502	
162	0,009-0,035	0,020-0,043
163	0,149	
164	0,067	0,0339
165	0,183	0,143
166	0,637	1,56
167	0,254	
168	0,102	
169	0,195	
170	1,083	
171	6,161	
172	0,245-0,274	
173	2,908	
174	0,056-0,118	0,283
175	8,156	
176	0,125	0,138
177	4,333	
178	0,097	0,0687
179	5,973	
180	0,194	
181	10,232	
182	0,309-0,370	
183	36,818	
184	0,696	

## 025183

185	6,066	
186	0,04	
187	3,899	
188	0,089	0,17
189	0,117	
190	2,134	
191	6,969	
192	0,221	0,294
193	0,097	
194	4,333	
195	5,748	
196	0,083	
197	15,05	
198	0,173	0,179
199	2,435	
200	0,08	0,0665
201	0,927	
202	0,025	0,0541
203	1,856	
204	0,062	0,0955
205	0,199	0,219
206	1,458	0,81
207	0,069	0,0169
208	0,085	0,108-0,183
209	0,088	0,0881
210	0,576	0,343
211		0,439
212	0,132	0,024
213	2,913	
214	0,298	0,791
215	0,390	0,419
216	0,031	0,0206
217	0,177-0,206	0,079-0,146
218	1,373	0,625
219	0,613	
220	0,529	0,247
221	0,098	0,0476
222	0,505	0,296
223	0,293	0,14
224	<0,022	0,0166
225	0,026	0,0173
226	0,114	0,0832
227	0,065	0,0339
228	0,067	0,0463
229	0,113	0,0662
230	0,072	0,0415
231	0,327	0,242
232	0,251	0,755
233	0,147	0,0684
234	>50	> 25
235	0,039	0,0141

## 025183

236	0,372	0,338
237	0,877	0,219
238		9,8
239	0,038	0,073
240	0,030	0,0506
241	0,155	0,213
242	0,048	0,242
243	0,260-0,914	1,21-1,6
244	0,863	0,774
245	0,184	0,103
246	0,497-0,589	0,236-0,316
247	1,373	1,79
248	0,687	0,842
249	0,585	0,616
250	0,031	0,0468
251	0,064	0,0878
252	0,033	0,0608
253		0,559
254	0,656	1,12
255	10,369	
256	0,197	
257	0,242-0,282	0,221-0,27
258	0,378	
259	2,569	
260	0,186	
261	0,040	0,0639
262	0,058	0,0991
263		0,679
264	0,108	
265	<0,022	0,0232
266	0,152	
267	3,308	
268	20,567	
269	0,467	
270	0,463	
271	0,100	0,108
272	1,717	2,28
273	0,202	0,143
274	0,104	0,0524
275	0,261	0,273
276	0,298	0,175
277	0,094	0,0899
278	0,241	0,29
279	0,312	
280	7,823	
281	<0,022	
282	0,180	
283	0,538	0,635
284	2,023	1,38
285	0,390	0,375
286	1,807	2,54



## 025183

287	34,794	>25
288	0,053	0,269
289	0,316	0,19
290	2,222	0,414-0,975
291		4,64
292	0,049	0,0645
293	2,696	
294	0,095	0,648
295	0,342	0,252
296	0,085	
297		0,848
298	0,188	1,04
299	4,052	10,4
300	1,639	1,84
301		0,0887
302	0,131	
303		0,326
304	2,107	
305	0,065	0,0413
306	4,043	12,5
307		0,225
308	0,259	0,703
309	0,868	1,66
310	36,281	> 25
311	4,139	
312	0,051	0,024
313	0,073	0,0799
314	1,311	1,59
315	5,916	
316	0,131	
317	0,050	
318	5,007	
319	0,705	
320	2,410	
321	1,214	
322	0,026	0,0666
323		17,1
324		0,483
325	15,718	18,5-21,4
326	0,115	0,268-0,369
327		19,2
328	0,329-1,144	0,558-0,843
329	2,164	5,62
330	0,026	0,0545
331	6,083	7,65
332	0,052-0,072	0,0693
333	0,128	0,335
334	0,646	
335		6,53
336		0,236
337		7,22

## 025183

338	0,148	0,145
339	3,101	4,4
340	<0,022	0,0276
341		2,13
342	0,029	0,0278
343		4,08
344		0,265
345	>50	
346	32,256	
347	>50	
348	>50	
349	4,010	24,2
350	0,583	0,731
351	>50	
352	>50	
353	>50	
354	>50	
355	33,589	>25
356	1,642	4,53
357	13,229	
358	0,864	1,53
359	>50	>25
360	3,035	4,37-11,9
361	0,781	0,736
362	0,063	0,0621
363	14,441	23,3
364	0,964	1,06
365	>50	>25
366	2,602	20,2-21,7
367	20,809	>25
368	0,706	0,862
369	>50	>25
370	6,649	3,01
371	25,036	>25
372		4,19
373	39,696	>25
374	1,617	1,89-2,42
375	>50	>25
376	2,321	3,27-4,33
377		>25
378		4,19
379		>25
380		0,839
381		20
382	0,203	0,349
383		5,16
384	0,068	0,107
385		22,5
386		4,74
387		20,6
388		4,37

## 025183

389		1,83
390	0,140	0,213
391		2,35-5,33
392	0,694	0,355-0,697
393		12,1
394	0,268	0,34
395		9,36
396	0,189	0,224
397		7,14
398	0,094-0,123	0,189
399		>25
400		0,648
401		19
402	0,362	0,39
403		>25
404		0,964
405		21,1
406		1,82
407		6,39
408	0,237	0,349
409		1,35
410	0,340-0,440	0,098-0,521
411	2,907	
412	0,190	
413	21,616	
414	6,026-7,675	5,47-8,32
415	26,674	
416	1,592	
417	20,287	
418	0,808	
419	2,833	
420	>50	
421	27,999	>25
422	2,136	3,81
423	7,595	14,8
424	0,162	0,491-0,747
425	0,909	2,45
426	<0,022-0,038	0,019-0,058
427	1,229	2,09
428	>50	>25
429	6,407	9,78
430	0,133	0,0908
431	0,568	0,811
432	0,040	0,0448
433	6,675	5,31
434	0,153	2,19-3,96
435		>25
436	0,291	0,364-0,373
437		2,69-3,18
438		>25
439		6,155

## 025183

440	0,125	0,105-0,122
441	4,229	1,63-10,6
442	0,136	0,225
443	0,063-0,077	0,0414
444	0,040	0,0266
445	2,526	2,46
446	0,079-0,081	0,039
447	3,876	
448	0,034	0,0373
449		5,43
450	0,062	0,0518
451	0,207	0,386
452	0,063-0,065	0,134
453	11,400	14,5
454	0,401	0,601
455	6,218	>25
456	0,082	0,041
457	<0,022	0,013
458	0,069	0,0588
459	0,991	1,16
460		
461	2,275	
462	1,924	2,87
463	>50	
464	<0,022	0,020-0,055
465		0,164
466	0,665	0,821
467		9,82
468		3,03-11,8
469	0,077	0,185-0,198
470	0,075	0,172
471	0,925	0,78
472		14,8
473		0,0986
474		7,1
475	0,341	0,355
476	>50	
477	>50	
478	>50	
479	>50	
480	>50	
481	0,780	2,52
482	>50	>25
483	0,096	0,202
484	5,160	21,3
485		2,12
486		0,873
487		1
488	0,311	0,437
489		4,15
490		2,61

## 025183

491		0,821
492		0,249
493	0,067	0,139
494	1,649	0,595
495	0,712	0,734
496	0,751	0,723
497		1,13
498		5,27
499		2,39
500		1,45
501		0,494
502		0,305
503	0,546	0,96
504	0,268	0,243
505		0,275
506		0,46
507		0,0773
508	0,553	0,484
509	0,553	0,484
510		0,0294
511	0,062	
512	0,450	0,38
513		0,0336
514		
515		0,0287
516	0,082	0,0592
517		1,58
518		0,0785
519	0,123	0,363
520	0,080	0,053-0,321
521		0,23
522		0,745
523		0,165
524	0,026	0,0211
525	0,085	0,108-0,183
526	0,088	0,0427
527		0,0851
528	0,077	0,0613
529	0,117	0,0622
530	<0,022	0,00835
531		0,00812
532		0,0727
533	0,307	0,227
534	0,188	0,331
535		0,183
536		0,104
537	0,400	0,257
538	0,416	0,268
539		2,66
540	0,878	0,573
541	0,266	0,0899

## 025183

542	0,090	0,0877
543		>25
544	0,075	0,0477
545		0,0943
546	0,059	0,0423
547	0,158	0,146
548	0,184	
549	1,840	
550	0,791	0,276
552	<0,022	0,0199
553	0,521	0,41
554	0,075	0,217
555	<0,022	
556	<0,072	
557	0,246	0,237
558		0,283
559		17,6
560		25
561		0,552
562		0,364
563		0,04
564		0,0501
565		0,309
566	0,135	0,13
567		5,41
568	0,086-0,141	0,067-0,161
569		0,0575
570		0,0446
571		0,0742
572		0,0781
573		0,00786
574	0,204	0,324
575		1,91
576		2,37
577		1,65
578		1,07
579	0,911	0,591
580	0,153	0,193
581	0,260	0,432
582		0,204
583		>25
584		10,6
585		6,7
586	2,797	1,02
587		1,95
588	0,764	0,85
589		2,92
590	<0,022	0,006-0,009
591	<0,022	0,018
592	0,138	0,077
593	0,077	0,036
594	0,257	0,178
595	0,121	0,053
596	0,161	0,154
597	0,457	0,741
598	0,519	0,715
599	0,155	0,265
600	0,488	0,729
601	0,042	0,042
602	0,049	0,034
603	0,244	0,336
604	0,112	0,161

### ИДН Клеточный анализ

ИДН клеточный анализ состоит из двух параллельных сравнительных анализов: 1) анализ детекции 2HG онкометаболита с использованием ЖХ-МС (см. подробное описание ЖХ-МС детекции в биохимическом анализе мутантного IDH1) и 2) анализ клеточной пролиферации для отслеживания нецелевого киллинга клеток и для нормализации изменения уровня 2HG. IDH1 клеточные скрининговые анализы осуществляли с использованием НСТ-116 клеточной линии (экспрессирует эндогенный уровень IDH1mut R132H, доступна из Horizon Discoveries X-Man изогенных человеческих клеточных линий, каталог # HD104-013). Клетки выращивали в DMEM (LONZA Cat# 12-540F) с 10% фетальной бычьей сывороткой (Gibco cat# 10099) и 1X заменимыми аминокислотами (NEAA LONZA cat# 13-114E). Панельные анализы осуществляли периодически для испытания активности соединения в клеточных линиях с различными эндогенными мутациями - HT1080 (IDH1mut R132C, EMEM + 10% FBS), SNU-1079 (IDH1mut R132C, RPMI + 10% FBS + 1% натрия пируват) и SW1353 (IDH2mut R172S, RPMI + 10% FBS + 1% натрия пируват).

Анализ осуществляли следующим способом:

День 1: клетки высевали в 384-луночные планшеты (Corning Cat# 3707) в трех повторах, как для анализа клеточной пролиферации, так и для 2HG анализа и инкубировали при 37°C, 95% относительной влажности, 5% CO<sub>2</sub> в течение ночи.

День 2: осуществляли серийное разведение соединений 1:3 (10-точечное разбавление из 10 мМ растворов в DMSO) и распределяли в планшеты для клеточного анализа акустический дозатор, при конечной концентрации в пределах от 30 мкМ до 1,5 нМ. Планшеты возвращали в инкубатор после обработки и инкубировали в течение 48 ч.

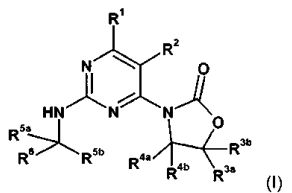
День 4: Анализ пролиферации: CTG (cell titer-glo, Promega part # G755B) добавляли в аналитические планшеты и люминисцентный сигнал считывали на планшет-ридере.

День 4: 2HG анализ: Экстракционное получение образца включало аспирацию всей среды из аналитических планшетов, добавление 70 мкл 90% раствора метанола в воде, инкубацию на сухом льду в течение 15 мин, центрифугирование при 2000 об./мин в течение 30 мин для обеспечения осаждения всех твердых частиц и перенос 30 мкл супернатанта в планшеты для ЖХ-МС анализа. Затем осуществляли ЖХ-МС анализ.

Некоторые соединения по настоящему изобретению были испытаны в ИДН Клеточном анализе.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

#### 1. Соединение формулы (I)



где R<sup>1</sup> представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>2</sup> представляет собой водород или галоген;

R<sup>3a</sup> и R<sup>3b</sup> независимо представляют собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил или фенил;

R<sup>4a</sup> и R<sup>4b</sup> независимо представляют собой водород, C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный фенил, пиридинил или метиленидобензол,

где указанное фенильное кольцо является необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из группы, включающей галоген и C<sub>1-4</sub>алкокси; или

R<sup>4a</sup> и R<sup>4b</sup> связаны вместе, образуя 3-7-членное циклоалкильное кольцо;

R<sup>5a</sup> представляет собой водород;

R<sup>5b</sup> представляет собой водород, метил или этил и

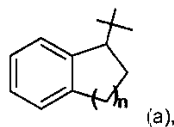
R<sup>6</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, необязательно замещенный C<sub>6-10</sub>арил, необязательно замещенную C<sub>3-11</sub>гетероциклическую группу, включающую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из N, O и S, или необязательно замещенный C<sub>3-10</sub>циклоалкил, причем C<sub>1-6</sub>алкил необязательно замещен гидроксилом или оксифенилом;

где указанный арил, гетероциклическая группа и C<sub>3-10</sub>циклоалкил являются необязательно замещенными одним-тремя заместителями, каждый независимо выбран из группы, включающей галоген; гидроксил; циано; нитро; C<sub>1-4</sub>алкокси; C<sub>1-3</sub>галогеналкил; C<sub>1-6</sub>алкил; фенил, необязательно замещенный одним-тремя заместителями, каждый независимо выбран из группы, включающей галоген, циано, метокси, 5-6-членную гетероциклическую группу, включающую 1-2 гетероатома, выбранных из N и O, фенокси, -COOR<sup>b</sup>; 5-10-членную гетероциклическую группу, включающую 1-4 гетероатома, выбранных из N, необязательно замещенную одним-тремя заместителями, каждый независимо выбран из группы, включающей галоген, гидроксил, NH<sub>2</sub> и C<sub>1-3</sub>алкил; -OR<sup>a</sup>; -C(O)R<sup>a</sup>; -NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>; C(O)NHR<sup>b</sup> и -SO<sub>2</sub>NR<sup>b</sup>R<sup>b</sup>;

где R<sup>a</sup> представляет собой водород, C<sub>1-3</sub>алкил, галогенC<sub>1-3</sub>алкил, необязательно замещенный 1-3

атомами галогена фенил или пиридинил, и  $R^b$  представляет собой водород, фенил или  $C_{3-10}$ циклоалкил, замещенный гидроксильной группой;

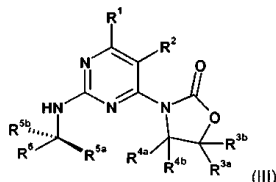
или  $R^{5b}$  и  $R^6$  соединены вместе с образованием  $C_{3-7}$ циклоалкильной группы или группы формулы (a)



где n имеет значение 1,

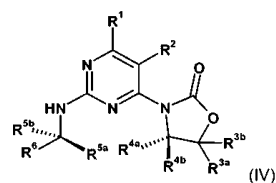
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 формулы (III)



или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.2 формулы (IV)



или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.3, где  $R^{3a}$  и  $R^{3b}$  оба представляют собой водород; или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.4, где  $R^{5b}$  представляет собой метил; или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п.5, где  $R^1$  представляет собой водород и  $R^2$  представляет собой водород, фтор или хлор; или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п.6, где  $R^1$  и  $R^2$  оба представляют собой водород; или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п.7, где  $R^{4a}$  представляет собой водород,  $C_{1-6}$ алкил, необязательно замещенный фенил, пиридинил или метиленидобензол, где указанное фенильное кольцо является необязательно замещенным одним заместителем, выбранным из группы, включающей галоген и  $C_{1-4}$ алкокси, и  $R^{4b}$  представляет собой водород или  $C_{1-3}$ алкил; или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.8, где  $R^{4b}$  представляет собой водород или метил; или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п.9, где  $R^{4b}$  представляет собой водород; или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Соединение по п.10, где  $R^{4a}$  представляет собой водород, метил, этил, изопропил, фенил, 4-фторфенил, 4-метоксифенил или пиридинил; или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п.11, где  $R^{4a}$  представляет собой изопропил; или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по любому одному из пп.1-12, где  $R^6$  представляет собой метил,  $C_{5-10}$ циклоалкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный пиридинил, необязательно замещенный пиримидинил, необязательно замещенный пиридазинил, необязательно замещенный пиразинил, необязательно замещенный триазолил, необязательно замещенный пиразолил, необязательно замещенный тиазолил, необязательно замещенный 1,3,4-оксадиазолил, необязательно замещенный 1,2,4-оксадиазолил, необязательно замещенный изоксазолил, тиенил, оксазолил, хинолинил, необязательно замещенный бензимидазолил, бензтиазолил, бензоксазолил, тетразолил[1,5-a]пиридинил, имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолил, необязательно замещенный пиперидинил, необязательно замещенный пиперазинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, необязательно замещенный тетрагидротиопиран-1,1-диоксид, 1H-пирроло[2,3-b]пиридинил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, 5,6,7,8-тетрагидро-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиразинил, 4,5,6,7-тетрагидробензотиазолил, индолизинил, циклопропил, циклопентил или циклогексил, где указанный фенил, пиридинил, пиримидинил, пиридазинил, пиразинил, триазолил, пиразолил, тиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, изоксазолил, бензимидазолил, пиперидинил, пиперазинил и тетрагидротиопиран-1,1-диоксид, каждый, являются необязательно замещенными одним или двумя заместителями, как определено в формуле (I).

14. Соединение по п.13, где  $R^6$  необязательно замещен одним или двумя заместителями, каждый независимо выбран из группы, включающей галоген; гидроксильную; нитро;  $C_{1-4}$ алкокси;  $C_{1-3}$ галогеналкил;  $C_{1-6}$ алкил; фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый независимо выбран из группы,



включающей фтор, хлор, метил, циано и метокси; и 5-6-членный гетероарил, необязательно замещенный одной или двумя метильными группами; или его фармацевтически приемлемая соль.

15. Соединение по п.14, где R<sup>6</sup> представляет собой необязательно замещенный 1,3,4-оксадиазолил или необязательно замещенный 1,2,4-оксадиазолил; или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.15, где R<sup>a</sup> представляет собой:

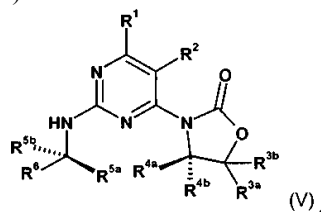
(a) фенил, необязательно замещенный одним или двумя заместителями, каждый независимо выбран из группы, включающей фтор, хлор и бром;

(b) пиридинил; или его фармацевтически приемлемая соль.

17. Соединение по п.16, где R<sup>6</sup> представляет собой необязательно замещенный фенил; или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Соединение по п.17, где фенил замещен одной группой -C(O)R<sup>a</sup> в пара-положении; или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п.2 формулы (V)



где R<sup>4a</sup> представляет собой фенил и R<sup>4b</sup> представляет собой водород; или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей

(S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(2-ил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он;  
N-(4-(((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)фенил)циклогексанкарбоксамид;

(S)-3-(2-(((S)-1-(3-фтор-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-((3,3,4-триметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он;

2-фтор-N-(4-гидрокси-4-метилциклогексил)-4-(((S)-1-((4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)этил)бензамид;

(S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он;

(S)-4-изопропил-4-метил-3-(2-(((S)-1-(4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он;

(S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(6-фенилпиридин-3-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он;

(S)-3-(2-(((S)-1-(4-бензоилфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он;

(4S)-4-изопропил-3-(2-(1-(5-фенилпиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он;

3-(5-фтор-2-((1-(5-(4-фтор-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он;

(S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(1-(3-метоксифенил)-1H-пиразол-4-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он;

(S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-фторфенил)-1,3,4-оксадиазол-2-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(3-(метатолил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он;

(S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-фторфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-фтор-2-метилфенил)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-4-изопропил-3-{2-[(3-паратоллил-[1,2,4]оксадиазол-5-илметил)амино]пиримидин-4-ил}оксазолидин-2-он;

(S)-4-изопропил-3-(2-(((S)-1-(4-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазо-

лидин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-изопропилфенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(4-изобутоксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-изобутоксифенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(4-изобутоксифенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 2-фтор-N-(транс-4-гидроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамид;  
 (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(3-фтор-4-(пиперидин-1-карбонил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 N-циклогексил-2-фтор-4-((S)-1-(5-фтор-4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамид;  
 N-циклогексил-2-фтор-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамид и  
 (S)-3-(5-фтор-2-((S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.  
 21. Соединение по п. 1, выбранное из группы, включающей  
 (S)-3-(2-(((S)-1-(3-фтор-4-((3,3,4-триметилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-((4,4-дифторпиперидин-1-ил)метил)фенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(5-фтор-2-(1-(4-феноксифенил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(4-(4-фторфенокси)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(4-(((2S,6R)-2,6-диметилморфолино)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-(((S)-1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-(((S)-1-(5-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-3-ил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фтор-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фторфенокси)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 (S)-4-изопропил-3-(2-((S)-1-(5-(3-(трифторметил)фенил)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он и  
 (S)-3-(2-((S)-1-(5-(4-фтор-3-метилфенил)пиримидин-2-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 или его фармацевтически приемлемая соль.  
 22. Соединение по п. 1, выбранное из группы, включающей  
 (S)-3-(2-(1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этиламино)-5-фторпиримидин-4-ил)-4,4-диметилксозолидин-2-он;  
 (S)-3-(6-хлор-2-(1-(3-(4-хлорфенил)-1,2,4-оксадиазол-5-ил)этиламино)пиримидин-4-ил)оксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-(1-метилциклопропил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(2-фтор-4-(трифторметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 2-хлор-N-циклопентил-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамид;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(4-((3,3-дифторпиперидин-1-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(4-(4,7-диазаспиро[2,5]октан-4-илметил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-((S)-1-(4-((4-ацетилпиперазин-1-ил)метил)фенил)этиламино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;  
 (S)-3-(2-(((S)-1-(4-изобутоксифенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он;

(S)-3-(5-фтор-2-(((S)-1-(4-изобутоксифенил)этил)амино)пиримидин-4-ил)-4-изопропилоксазолидин-2-он и

2-фтор-N-(транс-4-гидроксициклогексил)-4-((S)-1-(4-((S)-4-изопропил-2-оксооксазолидин-3-ил)пиримидин-2-иламино)этил)бензамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

23. Соединение по п.1, где

R<sup>1</sup> представляет собой водород или метил;

R<sup>2</sup> представляет собой водород;

R<sup>3a</sup> представляет собой водород, метил или фенил;

R<sup>3b</sup> представляет собой водород или метил;

R<sup>4a</sup> представляет собой водород, C<sub>1-4</sub>алкил, необязательно замещенный фенил, необязательно замещенный пиридинил или метилендибензол;

R<sup>4b</sup> представляет собой водород или метил;

R<sup>5a</sup> представляет собой H и

R<sup>5b</sup> представляет собой водород, метил или этил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

24. Соединение по п.23, где R<sup>6</sup> представляет собой изопропил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный пиразолил, необязательно замещенный пиридинил, 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксинил или необязательно замещенный C<sub>5-10</sub>циклоалкил; или его фармацевтически приемлемая соль.

25. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль, и его фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

26. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с мутантным белком IDH, обладающим неоморфной активностью, где заболевание выбрано из рака мозга, лейкоза, рака кожи, рака предстательной железы, рака щитовидной железы, рака толстой кишки, рака легких или саркомы, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом субъекту.

27. Способ лечения заболевания или расстройства, связанного с мутантным белком IDH, обладающим неоморфной активностью, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли и другого терапевтического средства, выбранного из ингибиторов рецепторов фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF), ингибиторов топоизомеразы II, ингибиторов смягчения, алкилирующих средств, противоопухолевых антибиотиков, антиметаболитов, ретиноидов и цитотоксических средств нуждающемуся в этом субъекту.

