

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **025276**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2016.12.30**

(51) Int. Cl. **A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 31/16** (2006.01)

(21) Номер заявки  
**201270032**

(22) Дата подачи заявки  
**2010.06.17**

(54) **(2S,3S)-3-((2-(5-ФТОР-1Н-ПИРРОЛО[2,3-*b*]ПИРИДИН-3-ИЛ)-5-ФТОРПИРИМИДИН-4-ИЛ)АМИНО)БИЦИКЛО[2,2,2]ОКТАН-2-КАРБОНОВАЯ КИСЛОТА, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ЕЁ, И СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ УКАЗАННОГО СОЕДИНЕНИЯ**

(31) **61/187,713; 61/287,781**

(32) **2009.06.17; 2009.12.18**

(33) **US**

(43) **2012.07.30**

(86) **PCT/US2010/038988**

(87) **WO 2010/148197 2010.12.23**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ  
ИНКОРПОРЕЙТЕД (US)**

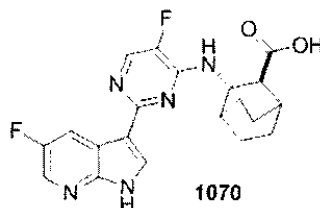
**Иоана, Даффи Джон П., Фармер Люк,  
Гао Хуай, Гу Вэньсинь, Джейкобс  
Дилан Х., Кеннеди Джозеф М.,  
Ледебур Марк В., Ледфорд Брайан,  
Мальте Франсуа, Перола Эмануэле,  
Ван Тяньшэн, Ваннамэйкер М.  
Вудс, Бирн Рэндал, Чжоу Йи, Линь  
Чао, Цзян Минь, Джоунс Стивен,  
Джерманн Урсула А. (US)**

(72) Изобретатель:  
**Чарифсон Пол, Кларк Майкл П.,  
Бандарадже Упул К., Бетил Рэнди  
С., Корт Джон Дж., Дэн Хунбо, Друту**

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

(56) **WO-A1-2005095400  
WO-A2-2007084557**

(57) Изобретение относится к новому соединению, а именно - к (2S,3S)-3-((2-(5-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпириимидин-4-ил)амино)бицикло[2,2,2]октан-2-карбоновой кислоте, обладающей свойством ингибирования репликации вируса гриппа А в биологическом образце или у пациента, уменьшения количества вирусов гриппа в биологическом образце или у пациента. Изобретение также относится к фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество такого соединения или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель, и предназначено для снижения количества вирусов гриппа А. Также раскрывается способ снижения количества вирусов гриппа А в *in vitro* биологическом образце, включающий введение в указанный биологический образец эффективного количества данного соединения.

**B1****025276****025276****B1**

### Родственные заявки

По заявке на данное изобретение испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на патент США № 61187713, поданной 17 июня 2009 г., и предварительной заявкой на патент США № 61/287781, поданной 18 декабря 2009 г. Полное описание этих заявок включено в настоящий документ посредством ссылок.

### Уровень техники

Грипп распространяется по всему миру во время сезонных эпидемий, ежегодно приводя к сотням тысяч смертельных случаев и к миллионам в годы пандемии. Например, три пандемии гриппа произошли в XX веке, и погибли десятки миллионов людей, и каждая из этих пандемий была вызвана появлением нового штамма вируса в организме человека. Часто эти новые штаммы появляются в результате заражения людей существующим вирусом гриппа от других видов животных.

Грипп прежде всего передается от человека человеку посредством крупных, содержащих вирус капель, образующихся при кашле или чихании зараженного человека; эти крупные капли могут затем оседать на поверхностях слизистой оболочки верхних дыхательных путей восприимчивых людей, которые находятся рядом (например, в пределах приблизительно 6 футов) с зараженными людьми. Передача также может произойти посредством прямого или косвенного контакта с респираторными выделениями, например, через касание поверхностей, зараженных вирусом гриппа, и последующим касанием глаз, носа или рта. Взрослые могут передавать грипп другим людям в течение от 1 дня перед приобретением симптомов до приблизительно 5 дней после начала симптомов. Маленькие дети и люди с ослабленными иммунными системами могут быть инфицированы в течение 10 или более дней после проявления симптомов.

Вирусы гриппа являются РНК-содержащими вирусами семейства ортомиксовирусов, которые включают пять родов: вирус гриппа А, вирус гриппа В, вирус гриппа С, изавирус и тоготовирус. Вирус гриппа рода А имеет один вид, вирус гриппа А. Дикие водоплавающие птицы являются естественными носителями широкого ряда гриппа А. Иногда вирусы передаются к другим видам и могут затем вызывать опустошительные вспышки эпидемий в птицеводческом хозяйстве или дают начало пандемиям гриппа у людей. Вирусы типа А являются наиболее опасными человеческими болезнетворными микроорганизмами среди трех типов гриппа и вызывают наиболее тяжелые заболевания. Вирус гриппа А может подразделяться на различные серотипы, исходя из ответа антитела на эти вирусы. Подтвержденными у людей серотипами, упорядоченными в зависимости от количества известных смертельных случаев человека при пандемии, являются H1N1 (который вызвал испанский грипп в 1918 г.), H2N2 (который вызвал азиатский грипп в 1957 г.), H3N2 (который вызвал гонконгский грипп в 1968 г.), H5N1 (угроза пандемии в сезон гриппа 2007-2008 гг.), H7N7 (который имеет необычный зоонозный потенциал), H1N2 (эндемичный у людей и свиней), H9N2, H7N2, H7N3 и H10N7.

Вирус гриппа рода В имеет один вид, вирус гриппа В. Грипп В поражает только людей и менее распространен, чем грипп А. Единственным другим животным, которое, как известно, подвержено поражению инфекцией - гриппом В, являются тюлени. Этот тип гриппа мутируется со скоростью в 2-3 раза медленнее, чем тип А, соответственно, менее генетически разнообразен и имеет только один серотип гриппа В. В результате нехватки этого антигенного разнообразия уровень иммунитета к гриппу В обычно приобретается в раннем возрасте. Однако грипп В мутирует в достаточной степени, чтобы длительный иммунитет был невозможен. Эта пониженная скорость антигенного изменения в сочетании с его ограниченным кругом хозяев (ингибируя взаимное видовое антигенное изменение) гарантирует, что пандемии гриппа В не происходят. Вирус гриппа рода С имеет один вид, вирус гриппа С, который поражает людей и свиней и может вызвать тяжелое заболевание и местные эпидемии. Однако вирус гриппа С менее распространен, чем другие типы, и обычно, как полагают, вызывает легкое заболевание у детей.

Вирусы гриппа А, В и С имеют очень сходную структуру. Вирусная частица составляет 80-120 нм в диаметре и обычно имеет приблизительно сферическую форму, хотя могут встречаться нитевидные формы. Необычно для вируса, его геном не является одним куском нуклеиновой кислоты; вместо этого он содержит семь или восемь частей сегментированной отрицательной смысловой РНК. Геном гриппа А кодирует 11 белков: гемагглютинин (HA, ГА), нейраминидазу (NA), нуклеопротеин (NP), M1, M2, NS1, NS2 (NEP, НЭП), PA, PB1, PB1-F2 и PB2.

HA и NA являются большими гликопротеинами за пределами вирусных частиц. HA представляет собой лектин, который опосредует связывание вируса для нацеливания клеток и входа вирусного генома в целевую клетку, в то время как NA вовлечен в высвобождение вирусного потомства из инфицированных клеток, расщеплением сахаров, которые связывают зрелые вирусные частицы. Таким образом, эти белки были целями для противовирусных препаратов. Кроме того, они являются антигенами, к которым могут синтезироваться антитела. Вирусы гриппа А классифицируются на подтипы с учетом образования антител к HA и NA, формируя основу различий H и N (см. выше), например, в H5N1.

Грипп приходит к прямым материально-денежным затратам вследствие потери производительности и соответствующего медицинского лечения, а также к косвенным затратам на профилактические мероприятия. В Соединенных Штатах ежегодные совокупные затраты на грипп составляют более \$10 млрд, в то же время, как полагают, будущая пандемия может привести к прямым и косвенным затратам, состав-

ляющим сотни миллиардов долларов.

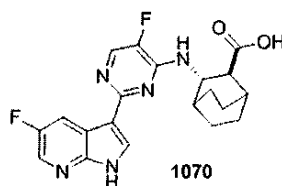
Профилактические затраты также высоки. Правительства во всем мире потратили миллиарды долларов США для планирования и подготовки к потенциальной пандемии птичьего гриппа H5N1, осуществляя расходы, связанные с приобретением лекарственных препаратов и вакцин, а также проведению учений в условиях чрезвычайных ситуаций и стратегии улучшения пограничного контроля.

Текущие средства лечения гриппа включают вакцинацию и химиотерапию или химиопрофилактику с противовирусными препаратами. Прививка против гриппа с вакциной против гриппа часто рекомендуется группам высокой степени риска, таким как дети и пожилые люди, или в люди, страдающие астмой, диабетом или заболеванием сердца. Однако существует вероятность быть привитым и все же заболеть гриппом. Каждый сезон создают новую вакцину против гриппа для некоторых определенных штаммов возбудителей гриппа, однако невозможно учесть все штаммы, активно инфицирующие людей во всем мире в течение этого сезона. Изготовителям требуется около шести месяцев для получения и производства миллионов доз, требуемых для борьбы с сезонными эпидемиями; иногда в течение этого времени новый или неучтенный штамм распространяется и инфицирует людей, хотя они были привиты (как, например, с гриппом Fujian H3N2 в сезоне гриппа в 2003-2004 гг.). Также возможно быть инфицированным непосредственно перед прививкой и заболеть тем же самым штаммом, для защиты от которого предназначалась вакцина, поскольку для того, чтобы вакцина стала эффективной, требуется приблизительно две недели. Далее, эффективность этих вакцин против гриппа является изменчивой. Полагают, что вследствие высокого уровня мутации вируса конкретная вакцина против гриппа обеспечивает защиту обычно в течение не более чем несколько лет. Вакцина, полученная в течение одного года, может быть неэффективной в следующем году, так как с течением времени вирус гриппа изменяется очень быстро и другие штаммы становятся доминирующими.

Кроме того, из-за отсутствия РНК корректирующих ферментов, РНК зависящая РНК полимераз гриппа вРНК делает ошибку и вставляет один нуклеотид через примерно каждые 10 тыс. нуклеотидов, что приблизительно равно длине вРНК гриппа. Следовательно, почти каждый недавно полученный вирус гриппа представляет собой мутант-антигенный дрейф. Деление генома на восемь отдельных сегментов вРНК допускает смешивание или реклассификацию вРНК, если более чем одна вирусная линия инфицирует отдельную клетку. Полученное быстрое изменение генетики вируса дает антигенные сдвиги и позволяет вирусу инфицировать новый вид организма "хозяина" и быстро преодолевать защитный иммунитет. Для лечения гриппа могут также быть использованы противовирусные препараты, ингибиторы нейраминидазы, которые являются особенно эффективными, однако вирусы могут вырабатывать резистентность к стандартным противовирусным лекарственным средствам. Таким образом, все еще существует необходимость в лекарственных средствах для лечения инфекций гриппа, например необходимость в лекарственных средствах с широким терапевтическим окном и/или с пониженной восприимчивостью к вирусному титру.

### Сущность изобретения

Настоящее изобретение в основном относится к способам снижения количества вирусов гриппа А, к соединению и композиции, которая может быть использована в таких способах. В одном аспекте настоящее изобретение относится к новому соединению (2S,3S)-3-((2-(5-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)бицикло[2,2,2]октан-2-карбоновой кислоте



или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления изобретения настоящее изобретение касается способа снижения количества вирусов гриппа А в биологическом образце. Способ включает введение в указанный биологический образец эффективного количества соединения, представленного структурной формулой 1070.

В еще одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение касается фармацевтической композиции, содержащей соединение 1070, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или разбавитель. Также предложено в описании применение соединения, описанного здесь, при производстве лекарственного средства для снижения количества вирусов гриппа А в биологическом образце.

В описании представлены фигуры и таблицы, в которых приводятся сведения, демонстрирующие свойства и факт получения соединения 1070 настоящего изобретения и его аналогов.

### Краткое описание фигур

Фиг. 1 представляет собой график, показывающий процентный состав выживших мышей Balb/c (4-5-недельного возраста) в профилактическом исследовании, в котором начальная доза соединения 514 (100 мг/кг) или только разбавитель (0,5% метилцеллюлоза/0,5% твин 80) вводились за 2 ч до инфицирования перорально принудительно (10 мл/кг) и введение продолжалось дважды в день в течение 5 дней.

Фиг. 2 представляет собой график, показывающий процентный состав выживших мышей Balb/c (4-5-недельного возраста) в исследовании терапевтического лечения, в котором соединение 588 (200 мг/кг) или только разбавитель вводились перорально принудительно через 24 ч после инфицирования и введение продолжалось дважды в день в течение 10 дней.

Фиг. 3-8 представляют собой таблицы, характеризующие соединение 1070 и некоторые конкретные соединения его аналоги.

### Подробное описание изобретения

Применение описанных соединений.

Один аспект настоящего изобретения, главным образом, относится к применению соединения 1070, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемых солей, или фармацевтически приемлемых композиций, содержащих такое соединение или его фармацевтически приемлемую соль, для снижения количества вирусов гриппа А (уменьшение титра вируса) в биологическом образце.

Соединение настоящего изобретения, описанное в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемые соли могут быть использованы для снижения вирусного титра в биологическом образце (например, инфицированной клеточной культуре). Используемые в настоящем документе термины "состояние, обусловленное вирусом гриппа", "инфекция - грипп" или "грипп", используются взаимозаменяемо для обозначения заболевания, вызванного инфекцией вируса гриппа.

Грипп представляет собой инфекционное заболевание, которое поражает птиц и млекопитающих, вызванное вирусами гриппа. Вирусы гриппа представляют собой РНК-содержащие вирусы семейства ортомиксовирусов, которые включают пять родов: вирус гриппа А, вирус гриппа В, вирус гриппа С, изавирус и тоготавирус. Род вируса гриппа А имеет одну разновидность - вирус гриппа А, который может подразделяться на различные серотипы, исходя из ответа антитела на эти вирусы: H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3 и H10N7. Род вируса гриппа В имеет одну разновидность - вирус гриппа В. Грипп В почти исключительно инфицирует людей и менее распространен, чем грипп А. Род вируса гриппа С имеет одну разновидность - вирус гриппа С, который инфицирует людей и свиней и может вызвать тяжелое заболевание и локальные эпидемии. Тем не менее, вирус гриппа С менее распространен, чем другие типы и обычно, как представляется, вызывает легкое заболевание у детей.

В некоторых вариантах осуществления изобретения грипп или вирусы гриппа ассоциированы с вирусом гриппа А или В. В некоторых вариантах осуществления изобретения грипп или вирусы гриппа ассоциированы с вирусом гриппа А. В некоторых конкретных вариантах осуществления изобретения вирусом гриппа А является H1N1, H2N2, H3N2 или H5N1.

У человека обычными симптомами гриппа являются озноб, жар, фарингит, мышечные боли, сильная головная боль, кашель, вялость и общий дискомфорт. В более серьезных случаях грипп вызывает пневмонию, которая может привести к смерти, особенно у маленьких детей и пожилых людей. Хотя его часто путают с простудой, грипп представляет собой более серьезное заболевание и вызывается различными типами вируса. Грипп может вызвать тошноту и рвоту, особенно у детей, но эти симптомы более типичны для несвязанного с гриппом гастроэнтерита, который иногда называют "желудочным гриппом" или "24-часовым гриппом".

Симптомы гриппа могут начаться внезапно в течение 1-2 дней после инфицирования. Обычно первыми симптомами являются озноб или ощущение холода, однако при инфицировании также обычно в начале возникает повышение температуры тела в пределах 38-39°C (приблизительно 100-103°F). Многие люди настолько больны, что они прикованы к постели в течение нескольких дней, испытывая мучения и боли во всем организме, наиболее сильные в спине и ногах. Симптомы гриппа могут включать боли в организме, в частности в суставах и горле, сильное ощущение холода и повышение температуры, утомление, головную боль, раздраженные слезоточивые глаза, покраснение глаз, кожного покрова (особенно лица), полости рта, горла и носа, боль в животе (у детей с гриппом В). Симптомы гриппа являются неспецифическими, перекрываясь многими патогенами ("грипп-подобными заболеваниями"). Обычно для подтверждения диагноза необходимы данные лабораторных исследований.

Термины "заболевание", "расстройство" и "состояние" могут в настоящем документе быть использованы взаимозаменяемо и относятся к медицинскому или патологическому состоянию, опосредованному вирусом гриппа.

Используемые в настоящем документе термины "субъект" и "пациент" используются взаимозаменяемо. Термины "субъект" и "пациент" относятся к животному (например, птицам, таким как курица, перепел или индейка, или млекопитающим), в частности "млекопитающему", включая не приматов (например, коров, свиней, лошадей, овец, кроликов), морских свинок, крыс, кошек, собак (мышей) и приматов (например, обезьян, шимпанзе и человека), более конкретно - человека. В одном варианте осуществления субъект представляет собой животное, не принадлежащее к человеческому роду, такое как сель-

скохозяйственное животное (например, лошадь, корова, свинья или овца) или домашнее животное (например, собака, кошка, морская свинка или кролик). В предпочтительном варианте осуществления субъект представляет собой "человека". Используемый в настоящем документе термин "биологический образец" включает, без ограничения, клеточные культуры или их экстракты; материал биопсии, полученный от млекопитающего, или его экстракты; и кровь, слюну, мочу, кал, сперму, слезы или другие жидкости организма или их экстракты.

Используемое в настоящем документе выражение "множественность заражения" или "МОИ" обозначает соотношение инфекционных агентов (например, фаг или вирус) к инфекционным мишеням (например, клетка). Например, в случае группы клеток, зараженных частицами вирусной инфекции, множественность заражения или МОИ представляет собой соотношение, определенное числом частиц вирусной инфекции, находящихся в клетке, деленное на число клеток-мишеней, присутствующих в этой клетке.

Используемый в настоящем документе термин "ингибирование репликации вирусов гриппа" включает как снижение количества вирусных репликаций (например, снижение по меньшей мере на 10%), так и полное подавление вирусных репликаций (т.е. 100% снижение количества вирусных репликаций). В некоторых вариантах осуществления репликация вирусов гриппа ингибируется по меньшей мере на 50%, по меньшей мере на 65%, по меньшей мере на 75%, по меньшей мере на 85%, по меньшей мере на 90% или по меньшей мере на 95%.

Репликация вируса гриппа может быть определена любым подходящим методом, хорошо известным в данной области. Например, может быть определен титр вируса гриппа в биологическом образце (например, инфицированной клеточной культуре) или у человека (например, титр вируса в легких у пациента). Более конкретно, для исследований с использованием клеток в каждом случае клетки культивируют *in vitro*, вирус добавляют к культуре в присутствии или в отсутствие испытуемого вещества и после соответствующего периода времени определяют вирусзависимую критическую точку. Для типичных исследований могут быть использованы клетки Madin-Darby canine kidney (MDCK) и штамм гриппа, адаптированный к стандартной тканевой культуре, A/Puerto Rico/8/34. Первый тип исследования клеток, который может быть использован в изобретении, основан на гибели инфицированных клеток-мишеней, процесс, называемый цитопатическим эффектом (CPE), где вирусная инфекция вызывает экстракцию ресурсов клетки и возможный лизис клетки. В первом типе исследования клеток инфицируют небольшую фракцию клеток в лунках титрационного микропланшета (обычно 1/10-1/1000), вирусу позволяют пройти несколько циклов репликации в течение 48-72 ч, затем определяют количество погибших клеток, оценивая снижение в клеточном содержании АТФ по сравнению с незараженными контрольными. Вторым тип исследования клеток, который может быть использован в изобретении, основан на умножении вирус-специфичных РНК молекул в инфицированных клетках, используя уровни РНК, которые непосредственно измеряют, применяя метод разветвленной ДНК-гибридизации (bDNA). Во втором типе клеточных исследований небольшое количество клеток сначала инфицируют в лунках титрационного микропланшета, вирус оставляют реплицироваться в инфицированных клетках и распространяться в дополнительные ряды клеток, затем клетки лизируются, и определяют содержащие РНК вирусов. Это исследование останавливают преждевременно, обычно через 18-36 ч, в то время как все клетки-мишени все еще жизнеспособны. Вирусную РНК количественно анализируют путем гибридации со специфическими олигонуклеотидными зондами, покрывающими поверхность лунок планшета для исследований, с последующим усилением сигнала путем гибридации с дополнительными зондами, связанными с репортерным ферментом.

Используемый в настоящем документе "титр вируса (или титр)" представляет собой показатель вирусной концентрации. При установлении титра можно использовать последовательное разведение с получением из аналитической процедуры приблизительных количественных данных, которые, по существу, оцениваются только как положительные или отрицательные. Титр соответствует наибольшему коэффициенту разведения, который все еще приводит к показаниям с положительным знаком; например, положительные показания в первых 8 последовательных двойных растворениях переводят на титр 1:256. Конкретным примером является вирусный титр. Для установления титра необходимо выполнить несколько разведений, например  $10^{-1}$ ,  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ , ...,  $10^{-8}$ . Самая низкая концентрация вируса, при которой все еще инфицируются клетки, является титром вируса.

Используемые в настоящем документе термины "лечение" и "лечить" относятся как к терапевтическому, так и к профилактическому лечению. Например, терапевтическое лечение включает уменьшение или ослабление развития, тяжести и/или продолжительности состояний, опосредованных вирусами гриппа или улучшение одного или нескольких симптомов (в частности, одного или нескольких видимых симптомов) состояний, опосредованных вирусами гриппа, полученных в результате введения одного или нескольких терапевтических средств (например, одного или нескольких терапевтических средств, таких как соединение или композиция по изобретению). В конкретных вариантах осуществления терапевтическое лечение включает улучшение по меньшей мере одного измеряемого физического параметра состояния, обусловленного вирусом гриппа. В других вариантах осуществления терапевтическое лечение включает подавление развития состояния, опосредованного вирусом гриппа, или физически, например путем стабилизации видимого симптома, или физиологически, например стабилизацией физического

параметра, или обоими. В других вариантах осуществления терапевтическое лечение включает сокращение или стабилизацию инфекций, опосредованных вирусом гриппа. Противовирусные препараты могут применяться группой людей, подвергаемых лечению, которые уже болеют гриппом, для уменьшения тяжести симптомов и сокращения количества дней, в течение которых они больны.

Термин "химиотерапия" относится к применению лекарственных препаратов, например низкомолекулярных препаратов (не "вакцин"), для лечения расстройства или заболевания. Используемые в настоящем документе термины "профилактика" или "профилактическое применение" и "профилактическое лечение" относятся к любой медицинской или санитарной процедуре, цель которой состоит в том, чтобы предотвратить, а не лечить или подвергать терапии заболевание. Используемые в настоящем документе термины "предотвращать", "предотвращение" и "предотвращающий" относятся к снижению риска приобретения или развития данного состояния или снижению или устранению рецидива или указанного состояния у субъекта, который не является больным, но который был около или может находиться около больного человека. Термин "химиопрофилактика" относится к применению лекарственных препаратов, например низкомолекулярных препаратов (не "вакцин") для профилактики расстройства или заболевания.

Используемый в настоящем документе термин "профилактическое применение" относится к применению в ситуациях, в которых была обнаружена вспышка эпидемии, для предотвращения контактной инфекции или распространения инфекции в местах, где большое количество людей, которые имеют высокий риск приобретения серьезных осложнений гриппа, находятся в близком контакте друг с другом (например, в больничной палате, детском саду, тюрьме, доме престарелых и т.д.). Она также включает применение среди группы людей, которые нуждаются в защите от гриппа, но которые либо не получают защиту после прививки (например, из-за слабой иммунной системы), или в случае, когда вакцина недоступна им, или когда они не могут получить вакцину из-за побочных эффектов. Указанный термин включает также применение в течение двух недель после прививки, поскольку в течение этого времени вакцина все еще неэффективна. Профилактическое применение может также включать воздействие на человека, который не болен гриппом или не имеет высокого риска приобретения осложнений, для снижения вероятности инфицирования гриппом и передачи его человеку, имеющему высокий риск заболевания и находящегося в тесном контакте с ним (например, работники системы здравоохранения, персонал домов престарелых и т.д.). В соответствии с определением американского CDC (Центр по контролю и профилактике заболеваний) "вспышка" гриппа определяется как внезапное усиление острого лихорадочного заболевания дыхательных путей (AFRI), происходящее в течение 48-72 ч в группе людей, которые находятся в непосредственной близости друг от друга (например, в одном учреждении, предоставляющем возможность проживания и получения услуг по уходу, в одной семье и т.д.) сверх нормальной фоновой величины или когда любой человек в группе людей имеет положительный результат на грипп. Один случай подтвержденного гриппа любым методом тестирования рассматривается как вспышка эпидемии. "Кластер" определяется как группа из трех или более случаев AFRI, происходящего в течение 48-72 ч в группе людей, которые находятся в непосредственной близости друг от друга (например, в одном учреждении, предоставляющем возможность проживания и получения услуг по уходу, в одной семье и т.д.). Используемые в настоящем документе термины "индексный случай", "первичный случай" или "нулевой пациент" обозначают первого пациента в популяционной группе эпидемиологического исследования. В большинстве случаев при употреблении в отношении таких пациентов в эпидемиологических исследованиях термин не печатается с заглавной буквы. Когда термин используют для обращения к конкретному человеку, то вместо имени этого человека в отчете об определенном исследовании термин употребляют с заглавной буквы, например Нулевой пациент. Часто ученые ищут индексный случай, чтобы определить, каким образом болезнь распространялась и какая емкость содержит болезнь между вспышками эпидемии. Следует учесть, что индексный случай является первым пациентом, который указывает на присутствие вспышки эпидемии. Более ранние случаи могут быть найдены и помечены первично, вторично, третично и т.д.

Соединение 1070 по изобретению может являться профилактической или "упреждающей" мерой для пациента, в частности для человека, имеющего склонность к осложнениям в результате инфицирования вирусом гриппа. Используемый в настоящем документе термин "упреждающий", как, например, в упреждающем применении, "упреждающе" и т.д., относится к профилактическому применению в ситуациях, в которых был подтвержден "индексный случай" или "вспышка эпидемии", для предотвращения распространения инфекции у остальной части сообщества или группы населения. Используемый в настоящем документе термин "эффективное количество" относится к количеству, достаточному для вызывания желаемого биологического ответа. В настоящем изобретении желаемый биологический ответ должен подавлять репликацию вируса гриппа А, снижать количество вирусов гриппа или уменьшать или ослаблять тяжесть, продолжительность, развитие или начало инфекции вирусами гриппа, предотвращать распространение инфекции вирусами гриппа, предотвращать рецидив, развитие, начало или развитие симптома, связанного с инфекцией вирусами гриппа, или усиливать или улучшать профилактический или терапевтический эффект(ы) других терапевтических средств, применяемых против инфекций гриппа А. Точное количество соединения, вводимого субъекту, будет зависеть от способа введения, вида и тя-

жести инфекции и признаков субъекта, таких как общее состояние здоровья, возраст, пол, вес тела и переносимость лекарственных препаратов. Специалист в данной области будет способен определить соответствующие дозы в зависимости от этих и других факторов. При совместном введении с другими противовирусными средствами, например при совместном введении с противогриппозным лекарственным средством, "эффективное количество" дополнительного средства будет зависеть от типа используемого лекарственного средства. Подходящие дозы известны для одобренных средств и могут быть определены специалистом в данной области в соответствии с состоянием субъекта, типом заболевания(ий), подвергаемого лечению, и количеством применяемого соединения, описанного в настоящем документе. В случаях, когда количество точно не определено, эффективное количество должно быть расчетным. Например, соединение может быть введено субъекту в пределах дозы, составляющей от приблизительно 0,01 до

100 мг/кг вес тела/сутки, для терапевтического или профилактического лечения.

Как правило, режимы дозирования могут быть выбраны в зависимости от ряда факторов, включая заболевание, подвергаемое лечению, и тяжести расстройства; активность конкретного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, вес тела, общее состояние здоровья, пол и режим питания пациента; время введения, способ введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; функционирование почек и печени субъекта; конкретное применяемое соединение или его соль, продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в сочетании или совместно с конкретным применяемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Специалист в данной области легко определит и назначит эффективное количество соединений, описанных в настоящем документе, для лечения, предупреждения, ингибирования (полностью или частично) или подавления развития заболевания. Дозы соединения, описанного в настоящем документе, могут составлять от около 0,01 до около 100 мг/кг вес тела/сутки, от около 0,01 до около 50 мг/кг вес тела/сутки, от около 0,1 до около 50 мг/кг вес тела/сутки или от около 1 до около 25 мг/кг вес тела/сутки. Понятно, что суммарное дневное количество соединения может быть введено однократной дозой или может быть введено многократными дозами, например дважды в день (например, каждые 12 ч), три раза в день (например, каждые 8 ч) или четыре раза в день (например, каждые 6 ч). Для терапевтического лечения описанное в настоящем документе соединение может быть введено пациенту в течение, например, 48 ч (или в течение 40 ч, или менее чем 2 дня, или менее чем 1,5 дня, или в течение 24 ч) при появлении симптомов (например, заложенность носа, боль в горле, кашель, боли, утомление, головные боли и лихорадка/потоотделение).

Терапевтическое лечение может длиться в течение любого соответствующего периода времени, например в течение 5, 7, 10, 14 дней и т.д. Для профилактического лечения во время вспышки эпидемии в сообществе описанные в настоящем документе соединения могут быть введены пациенту в течение, например, 2 дней при появлении симптомов в индексном случае, и введение может продолжаться в течение любого соответствующего периода времени, например в течение 7, 10, 14, 20, 28, 35, 42 дней и т.д. В изобретении могут быть использованы различные типы способов введения, и далее они подробно описаны в части изобретения под названием "Способы введения".

Комбинированная терапия.

Эффективное количество может быть получено в способе или фармацевтической композиции по изобретению, использующей соединение 1070 или его фармацевтически приемлемую соль отдельно или в сочетании с дополнительным количеством подходящего терапевтического средства, например противовирусного средства или вакцины. При применении "комбинированной терапии" эффективное количество может быть получено с использованием основного количества соединения 1070 или его фармацевтически приемлемой соли и дополнительного количества вспомогательного терапевтического средства (например, противовирусного средства или вакцины).

В другом варианте осуществления настоящего изобретения соединение 1070 и вспомогательное терапевтическое средство, каждое, вводят в эффективном количестве (т.е. каждое в количестве, которое было бы терапевтически эффективным при отдельном самостоятельном введении). В другом варианте осуществления изобретения соединения, вспомогательное терапевтическое средство, каждое, вводят в количестве, которое самостоятельно не обеспечивает терапевтический эффект (субтерапевтическая доза). Соединение 1070 может быть введено в эффективном количестве, тогда как вспомогательное терапевтическое средство вводят в субтерапевтической дозе. Также соединение 1070 может быть введено в субтерапевтической дозе, тогда как вспомогательное терапевтическое средство, например подходящее средство для лечения злокачественной опухоли, вводят в эффективном количестве. Используемые в настоящем документе термины "в сочетании" или "совместное введение" могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к применению более чем одного лекарственного средства (например, одного или нескольких профилактических и/или терапевтических средств). Используемые термины не ограничивают порядок, в котором лекарственные средства (например, профилактические и/или терапевтические средства) вводят субъекту.

Совместное введение включает введение основного и дополнительного количеств соединений для совместного введения, по существу, одновременно, например, в фармацевтической композиции для од-

нократного введения, например, капсуле или таблетке, имеющей постоянное соотношение основного и дополнительного количеств, или отдельных капсулах для многократного введения или таблетках для каждого из соединений. Кроме того, такое совместное введение также включает введение каждого соединения последовательно в любом порядке.

Соединение настоящего изобретения может использоваться в способах комбинированной терапии для ингибирования репликации вирусов гриппа в биологических образцах или для лечения или предупреждения инфекции вирусов гриппа А у пациентов, используя соединение или фармацевтические композиции по изобретению. Соответственно, фармацевтические композиции по изобретению также включают композиции, содержащие ингибитор репликации вируса гриппа А по настоящему изобретению в сочетании с противовирусным соединением, демонстрирующим активность против вируса гриппа. Способы применения соединений и композиций по изобретению также включают сочетание химиотерапии с соединением или композицией или сочетание соединения или композиции по настоящему изобретению с другим противовирусным средством и профилактической прививкой вакцины против гриппа.

В случае, когда совместное введение включает раздельное введение основного количества соединения 1070 и дополнительного количества вспомогательного терапевтического средства, соединение вводят достаточно близко по времени для получения желаемого терапевтического эффекта. Например, период времени между каждым введением, которое может дать желаемый терапевтический эффект, может находиться в пределах от нескольких минут до нескольких часов и может быть определено, принимая во внимание свойства каждого из соединений, такие как эффективность, растворимость, биодоступность, период полувыведения из плазмы и кинетический профиль. Например, соединение 1070 и дополнительное терапевтическое средство могут быть введены в любом порядке в течение около 24 ч друг за другом, в течение около 16 ч друг за другом, в течение около 8 ч друг за другом, в течение около 4 ч друг за другом, в течение около 1 ч друг за другом или в течение около 30 мин друг за другом.

Кроме того, в частности, основное лекарственное средство (например, профилактическое или терапевтическое средство, такое как соединение по изобретению) может быть введено за (например, 5 мин, 15, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 ч, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 12 недель), сопутствующе с или после (например, через 5, 15, 30, 45 мин, 1, 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72, 96 ч, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 или 12 недель) введения дополнительного лекарственного средства (например, профилактического или терапевтического средства, такого как противоопухолевое средство) субъекту.

Понятно, что способ совместного введения основного количества соединения 1070 и дополнительного количества вспомогательного терапевтического средства может обеспечить усиленный или синергетический терапевтический эффект, где эффект совместного введения является более значительным, чем аддитивный эффект, который получают от раздельного введения основного количества соединения и дополнительного количества вспомогательного терапевтического средства.

Используемый в настоящем документе термин "синергетический" относится к сочетанию соединения по изобретению и другого терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического средства), которое является более эффективным, чем аддитивные эффекты терапевтических средств. Синергетический эффект сочетания терапевтических средств (например, сочетание профилактических или терапевтических средств) может позволить применение более низких доз одного или нескольких терапевтических средств и/или снизить частоту введения субъекту указанных терапевтических средств. Возможность применения более низких доз терапевтического средства (например, профилактического или терапевтического средства) и/или снижение частоты введения указанного терапевтического средства, может снизить токсичность, связанную с введением указанного терапевтического средства субъекту без снижения эффективности указанного терапевтического средства при профилактике, контроле или лечении расстройства. Кроме того, синергетический эффект может привести к улучшенной эффективности средств при предупреждении, контроле или лечении расстройства. И наконец, синергетический эффект сочетания терапевтических средств (например, сочетание профилактических или терапевтических средств) может устранить или ослабить вредные или нежелательные побочные эффекты, связанные с применением того или иного терапевтического средства отдельно.

В случае, когда комбинированное терапевтическое средство использует соединение по настоящему изобретению в сочетании с вакциной против гриппа, оба терапевтических средства могут быть введены таким образом, чтобы период времени между каждым введением мог быть более длительным (например, дни, недели или месяцы).

Наличие синергетического эффекта может быть определено, используя подходящие методы оценки взаимодействия лекарственных средств. Подходящие методы включают, например, уравнение Sigmoid-Emax (Holford, N.H.G. and Scheiner, L.B., Clin. Pharmacokinet. 6: 429-453 (1981)), уравнение аддитивности Loewe (Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326 (1926)) и уравнение усредненной эффективности (Chou, T.C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)).

Каждое уравнение, указанное выше, может быть применено к экспериментальным данными для построения соответствующего графика, для помощи в оценке эффектов сочетания терапевтических средств. Соответствующие графики, связанные с указанными выше уравнениями, представляют собой кривую зависимости эффекта от концентрации, изоболограмму и кривую индекса сочетания, соответст-

венно.

Конкретные примеры веществ, которые могут быть введены совместно с соединением, описанным в настоящем документе, включают ингибиторы нейраминидазы, такие как осельтамивир (Tamiflu®) и Zanamivir (Rlenza®), блокаторы ионных каналов вируса (M2 белок), такие как амантадин (Symmetrel®) и римантадин (Flumadine®) и противовирусные препараты, описанные в WO 2003/015798, включая T-705, находящийся в процессе разработки японской компанией Toyama Chemical. (См. также Ruruta et al., Antiviral Research, 82: 95-102 (2009), "T-705 (флавипиравир) родственные соединения: новые широкого спектра ингибиторы РНК вирусных инфекций"). В некоторых вариантах осуществления описанные в настоящем документе соединения могут быть введены совместно с обычной вакциной против гриппа.

Соединение настоящего изобретения по изобретению может быть использовано в качестве ингибиторов репликации вируса гриппа в биологических образцах. Указанные соединения также могут быть использованы для снижения количества вирусов гриппа А (вирусный титр) в биологическом образце. Они также могут быть использованы при терапевтическом и профилактическом лечении инфекций, вызванных вирусом гриппа А в биологическом образце или у пациента.

Определения и общая методика.

Для целей настоящего изобретения, химические элементы указаны в соответствии с периодической системой элементов, версия CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75<sup>th</sup> Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 и "March's Advanced Organic Chemistry", 5<sup>th</sup> Ed., Ed.: Smith, M.B. и March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящее описание в виде ссылок. Если не указано иного, структура, указанная в настоящем описании, подразумевает также охват всех изомерных (например, энантиомерных, диастереомерных, цис-транс, конформационных и ротационных) форм структуры. Например, R- и S-конфигурации для каждого асимметрического центра, (Z)- и (E)-изомеры по двойной связи и (Z)- и (E)-конформационные изомеры включены в данное изобретение, если только какой-то из изомеров не изображен конкретно. Таким образом, индивидуальные стереохимические изомеры, а также энантиомерные, диастереомерные, цис/транс, конформационные и ротационные смеси настоящего соединения входят в объем изобретения.

Соединение 1070 может находиться в таутомерной форме.

Изотопно обогащенное соединение может использоваться, например, в качестве аналитических инструментов или образцов в биологических образцах. Соединение, особенно дейтерированные аналоги, также могут быть использованы в терапии.

Соединение, описанное в настоящем документе, может существовать в свободном виде или, когда приемлемо, в виде солей. Указанные соли, которые являются фармацевтически приемлемыми, являются особенно интересными, поскольку используются при введении соединений, описанных ниже в медицинских целях. Соли, которые не являются фармацевтически приемлемыми, используются в способах получения, при выделении и очистке и в некоторых случаях для выделения стереомерных форм соединений по изобретению или промежуточных соединений.

Как используется в настоящем описании, термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям соединения, которое по медицинской оценке подходит для применения путем контактирования с тканями людей и низших животных без побочных эффектов, таких как токсичность, раздражение, аллергические реакции и т.п., и являются соразмерными в соотношении разумный успех/риск.

Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Например, S.M. Berge et al., подробно описали фармацевтически приемлемые соли в работе J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенной в настоящее описание в качестве ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединения 1070, включают производные подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Эти соли могут быть получены *in situ* в процессе конечного выделения и очистки соединений. Когда соединение, описанное в настоящем документе, содержит основную группу или достаточно основной биоизомер, соли добавления кислот могут быть получены путем 1) взаимодействия очищенного соединения в его свободной основной формы с подходящей органической или неорганической кислотой и 2) выделения образовавшейся таким образом соли. На практике, соли добавления кислот могут быть более удобной формой для применения, а использование солевой формы, по существу, равняется применению формы свободного основания.

Примерами фармацевтически приемлемых нетоксичных солей добавления кислот являются соли, образованные аминогруппой с неорганическими кислотами, такими как хлористо-водородная кислота, бромисто-водородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или используя другие способы, применяемые в данной области, такие как обмен ионами. Другие фармацевтически приемлемые соли включают такие соли, как адипат, альгинат, аскорбат, аспартат, бензолсульфонат, бензоат, бисульфат, борат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, цитрат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, фумарат, глюкогептонат, глицерофосфат, гликолят, глюконат, гликолят, гемисуль-

фат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат, лактобионат, лактат, лаурат, лаурилсульфат, малат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, олеат, оксалат, пальмитат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, салицилат, стеарат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат, толуолсульфонат, ундеканат, валерат и т.п.

Соединение, описанное здесь, содержит карбоксигруппу или достаточно кислотную биостеру, может образовывать соли добавления оснований путем 1) взаимодействия очищенного соединения в его кислотной форме с подходящим органическим или неорганическим основанием и 2) выделения полученной таким образом соли. На практике, использование соли добавления оснований может быть более удобным, а применение солевой формы, по существу, равняется применению формы свободной кислоты. Соли, производные приемлемых оснований, включают соли щелочных металлов (например, натрия, лития и калия), щелочноземельных металлов (например, магния и кальция), аммония и  $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$ . Настоящее изобретение также предусматривает кватернизацию описанных здесь соединений, содержащих основные азотные группы. С помощью такой кватернизации могут быть получены водо- или маслорастворимые или диспергируемые продукты.

Соли добавления оснований включают фармацевтически приемлемые соли металлов и амина. Подходящие соли металлов включают соли натрия, калия, кальция, бария, цинка, магния и алюминия. Соли натрия и калия обычно предпочтительны. Далее, фармацевтически приемлемые соли включают, когда подходит, нетоксичные соли аммония, четвертичного аммония и катионов аминов, образованные с участием противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат. Подходящие соли добавления неорганических оснований получали, исходя из оснований на основе металла, которые включают гидрид натрия, гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид кальция, гидроксид алюминия, гидроксид лития, гидроксид магния, гидроксид цинка и т.п. Подходящие соли добавления амина получали, исходя из аминов, которые часто используются в медицинской химии ввиду их низкой токсичности и приемлемости для медицинского применения. Аммиак, этилендиамин, N-метилглюкамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N,N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, диэтаноламин, прокаин, N-бензилфенетиламин, диэтиламин, пиперазин, трис-(гидроксиэтил)аминометан, тетраметилгидроксид аммония, триэтиламин, дибензиламин, эфенамин, дегидроабетиламин, N-этилпиперидин, бензиламин, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, этиламин, основные аминокислоты, дициклогексиламин и т.п.

Другие кислоты и основания, хотя и не являющиеся фармацевтически приемлемыми, могут быть использованы для получения солей, используемых в качестве промежуточных соединений при получении соединений, описанных в настоящем документе, и их фармацевтически приемлемых солей добавления кислот или оснований.

Следует учесть, что данное изобретение включает смеси/сочетания различных фармацевтически приемлемых солей, а также смеси/сочетания соединения в свободной форме и форме фармацевтически приемлемых солей.

**Фармацевтические композиции.**

Соединение, описанное здесь, может входить в состав фармацевтических композиций, которые дополнительно включают фармацевтически приемлемый носитель, растворитель, вспомогательное средство или разбавитель. В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению, описанное выше, и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель, вспомогательное средство или разбавитель. В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель, растворитель, вспомогательное средство или разбавитель. Фармацевтически приемлемые носители включают, например, фармацевтические растворители, инертные наполнители или носители, подходящим образом подобранные с учетом предполагаемой формы введения и в соответствии с общеизвестной фармацевтической практикой. "Эффективное количество" включает "терапевтически эффективное количество" и "профилактически эффективное количество". Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству, эффективному при лечении и/или ослабляющему вирусную инфекцию гриппа у пациента, зараженного гриппом. Термин "профилактически эффективное количество" относится к количеству, эффективному при профилактике и/или существенно снижающему вероятность или величину вспышки вирусной инфекции гриппа. Конкретные примеры эффективных количеств описаны выше в разделе, озаглавленном "Применение описанных соединений".

Фармацевтически приемлемый носитель может содержать инертные ингредиенты, которые не слишком ингибируют биологическую активность соединений. Фармацевтически приемлемые носители должны быть биосовместимыми, например нетоксичными, невоспалительными, неиммуногенными или избегать другие нежелательные реакции или побочные эффекты при введении субъекту. Могут быть использованы стандартные методы фармацевтических препаратов.

Фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или индифферентное вещество,

как используется в настоящем описании, включают любой и все растворители, разбавители или другое жидкое индифферентное вещество, диспергаторы или суспенгаторы, поверхностно-активные агенты, придающие изотоничность средства, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связующие, смазывающие вещества и т.п., как требуется для желаемой конкретной дозированной формы. В работе Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E.W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) описаны различные носители, используемые при составлении фармацевтически приемлемых композиций, и известные методы для их получения. За исключением случаев, когда среда обычного носителя несовместима с описанными в настоящем документе соединениями, например когда среда оказывает любое нежелательное биологическое воздействие или иным образом неблагоприятно взаимодействует с любым другим(ими) компонентом(ами) фармацевтически приемлемой композиции, ее применение предусмотрено в объеме настоящего изобретения.

Используемая в настоящем документе фраза "побочные эффекты" включает нежелательные и отрицательные эффекты применения лекарственного средства (например, профилактического или терапевтического средства). Побочные эффекты всегда являются нежелательными, но нежелательные эффекты необязательно являются неблагоприятными. Отрицательный эффект применения лекарственного средства (например, профилактического или терапевтического средства) может быть вредным или дискомфортным или опасным. Побочные эффекты включают, но ими не ограничиваются, жар, озноб, сонливость, желудочно-кишечные расстройства (включая желудочные и кишечные изъязвления и эрозии), тошноту, рвоту, нейротоксичность, нефротоксичность, почечные расстройства (включая такие состояния, как папиллярный некроз и хронический интерстициальный нефрит), печеночные расстройства (включая повышение уровней печеночного фермента в сыворотке), миелотоксичность (включая лейкопению, миелосупрессию, тромбоцитопению и анемию), сухость во рту, привкус металла, пролонгирование беременности, слабость, сонливость, боль (включая мышечную боль, боль в костях и головную боль), потерю волос, астению, головокружение, экстрапирамидальные симптомы, акатизию, сердечно-сосудистые нарушения и сексуальную дисфункцию.

Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей включают, но этим не ограничиваются, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки крови (такие как сывороточный альбумин человека), буферизирующие вещества (такие как твин 80, фосфаты, глицин, сорбиновая кислота или сорбат калия), частичные глицеридные смеси насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты (такие как протамин сульфат, динатрий гидрофосфат, гидрофосфат калия, хлорид натрия или соли цинка), коллоидный силикагель, трисиликат магния, поливинилпирролидон, полиакрилаты, воски, полиэтилен-полиоксипропилен-блок-полимеры, метилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ланолин, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий-карбоксиметилцеллюлозу, этилцеллюлозу и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; инертные наполнители, такие как масло какао и суппозиторные воски; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; подсолнечное масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферизирующие агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, а также другие нетоксичные совместимые смазывающие агенты, такие как натрийлаурилсульфат и магнийстеарат, а также в композиции могут присутствовать окрашивающие агенты, высвобождающие агенты, покрывающие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты, в соответствии с нормами составления препаратов.

Способы введения.

Соединение и фармацевтически приемлемые композиции, описанные выше, могут быть введены людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестерально, интравагинально, интраперитонеально, местно (в виде пудры, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спреев или т.п., в зависимости от серьезности подвергаемой лечению инфекции.

Жидкие дозированные формы для перорального введения включают, но этим не ограничиваются, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений, жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, широко используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, масло хлопковых семян, арахиса, кукурузное, зерен пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры сорбитана и жирных кислот и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать вспомогательные средства, такие как увлажняющие агенты, эмульгаторы и суспендирующие вещества, подслащивающие агенты, ароматизаторы и отдушки.

Препараты для инъекций, например стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, могут быть изготовлены в соответствии с известными методами, используя подходящие диспергирующие или увлажняющие агенты и суспендирующие вещества. Стерильные препараты для инъекций могут также представлять собой раствор для инъекций, суспензию или эмульсию в нетоксически парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Кроме приемлемых разбавителей и растворителей, могут быть использованы вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. В дополнение, обычным образом в качестве растворителя или суспендирующей среды могут быть использованы стерильные твердые масла. Для этой цели может быть использовано любое смешанное твердое масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, при получении инъекций используются жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Инъекционные препараты могут быть стерилизованы, например, фильтрацией через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов в форму стерильной твердой композиции, которая перед использованием может быть растворена или диспергирована в стерильной воде или иной стерильной инъекционной среде. Для пролонгирования действия соединения, описанного здесь, часто бывает желательным замедлить абсорбцию соединения из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть достигнуто путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала со слабой растворимостью в воде. Скорость абсорбции соединения зависит от скорости их растворения, что, в свою очередь, может зависеть от размеров кристаллов и от кристаллической формы. Альтернативно, замедление абсорбции парентерально вводимой формы соединения достигается путем растворения или суспендирования соединения в масляном разбавителе. Инъекционные депозиты готовят получением микрокапсульных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения и полимера, а также природы конкретного используемого полимера скорость высвобождения соединения может быть контролируемой. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортосложные эфиры) и поли(ангидриды). Депо инъекционные препараты также получают включением соединения в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с тканями организма. Композициями для ректального или вагинального введения являются, в частности, суппозитории, которые могут быть получены смешиванием соединений, описанных здесь, с подходящими не оказывающими вредного воздействия эксципиентами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или суппозиториальный воск, который является твердым при температуре окружающей среды, но жидким при температуре тела и поэтому плавится в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождает активное соединение. Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активное соединение смешано по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым эксципиентом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальций фосфат и/или а) наполнители или добавки, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и силиконовая кислота, б) связующие, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, в) увлажнители, такие как глицерин, г) разрыхляющие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный крахмал или крахмал тапиоки, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, е) замедляющие растворение агенты, такие как парафин, ф) ускорители абсорбции, такие как четвертичные аммониевые соединения, г) увлажняющие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбенты, такие как каолиновая и бентонитовая глина, и i) придающие скользкость агенты, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль, дозированная форма также может включать буферизующие агенты.

Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие эксципиенты, как лактоза или молочный сахар, а также в качестве полиэтиленгликолей высокой молекулярной массы и т.п. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть изготовлены с покрытием и оболочкой, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области производства фармацевтических препаратов. Они необязательно могут содержать придающие матовость агенты и также могут быть композицией, которая высвобождает только активный(е) ингредиент(ы), или предпочтительно в определенной части кишечника, необязательно, с задержкой. Примеры встраиваемых композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа также могут быть использованы в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие эксципиенты, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли высокой молекулярной массы и т.п.

Активное соединение также может быть в микроинкапсулированной форме с одним или несколькими эксципиентами, как указано выше. Твердые дозированные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть изготовлены с покрытием и оболочкой, такими как энтеросолюбильные покрытия, контролирующее высвобождение покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области производства фармацевтических препаратов. В таких твердых дозированных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крах-

мал. Такие дозированные формы могут также включать, как в обычной практике, дополнительное количество вещества, отличного от инертных разбавителей, например, таблетирующие смазочные агенты и другие таблетирующие вспомогательные вещества, такие как стеарат магния и микrokристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилуль дозированные формы могут также включать буферизующие агенты. Они необязательно могут содержать агенты, придающие матовость, и также могут быть композицией, которая высвобождает только активный(е) ингредиент(ы), или предпочтительно в определенной части кишечника, необязательно, с задержкой. Примеры встраивающихся композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски. Дозированные формы для местного или трансдермального введения соединения, описанного здесь, включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалятор или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и какими-либо необходимыми консервантами или буферами, как это требуется. Предполагается также, что офтальмологический препарат, ушные капли и глазные капли входят в объем по данному изобретению. Кроме того, по настоящему изобретению предполагается применение трансдермальных пластырей, которые обладают дополнительным преимуществом по обеспечению контролируемого высвобождения соединения в организм. Такие дозированные формы могут быть изготовлены путем растворения или суспендирования соединения в подходящей среде. Для повышения проницания соединений через кожу также может быть использован агент, усиливающий абсорбцию. Скорость может контролироваться либо с помощью контролирующей скорость мембраны или с помощью диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Композиции, описанные здесь, могут быть введены перорально, парентерально, с помощью спрея для ингаляции, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или посредством имплантированного резервуара. Термин "парентеральный", как используется в настоящем описании, включает, но этим не ограничивается, методы подкожного, внутривенного, внутримышечного, внутрисуставного, интрасиновиального, надчревного, интратекального, внутрипеченочного, интралезионального и интракраниального введения или вливания. В частности, композиции вводят перорально, интраперитонеально или внутривенно.

Стерильные инъекционные формы описанных композиций могут быть водными или масляными суспензиями. Указанные суспензии могут быть получены в соответствии с методами, известными в данной области, используя подходящие диспергирующие или увлажняющие агенты и суспендирующие агенты. Стерильный инъекционный препарат также может быть стерильным инъекционным раствором или суспензией в нетоксическом парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых разбавителей и растворителей, которые могут быть использованы, вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорид натрия. В дополнение, обычным образом в качестве растворителя или суспендирующей среды могут быть использованы стерильные твердые масла. Для этой цели может быть использовано любое смешанное твердое масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, используются при получении инъекций, такие как природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, особенно их полиоксидилированные варианты. Эти масляные растворы или суспензии также могут содержать длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергатор, такой как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергирующие агенты, которые широко применяются при получении фармацевтически приемлемых дозированных форм, включая эмульсии и суспензии. Другие широко применяемые поверхностно-активные вещества, такие как твины, Спан и другие эмульгирующие агенты или усиливающие биодоступность агенты, которые широко применяются в производстве фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других дозированных форм, также могут быть использованы с целью получения препарата.

Фармацевтические композиции, описанные здесь, могут быть введены перорально в виде любой перорально приемлемой дозированной форме, включая, но этим не ограничиваясь, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения широко применяемые носители включают, но этим не ограничиваются, лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют придающие скользкость агенты, такие как магниевый стеарат. Для перорального введения в форме капсул используемые разбавители включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Когда требуются водные суспензии для перорального применения, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. Если желательно, также могут быть добавлены некоторые подсластители, ароматизаторы или красители.

Альтернативно, фармацевтическая композиция, описанная здесь, может быть введена в форме суппозитория для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания агента с подходящим не вызывающим раздражение эксципиентом, который является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и поэтому будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарства. Такие материалы включают, но этим не ограничиваются, масло какао, пчелиный воск и полиэтиленигликоли. Фармацевтическая композиция, описанная здесь, также может быть введена местно, особенно когда цель лечения включает поверхности или органы, легкодоступные для местного нанесения, включая заболевания глаз, кожи или нижний отдел прямой кишки. Подходящие препараты для

местного применения легко могут быть изготовлены для каждой из этих поверхностей или каждого органа. Местное нанесение в нижний отдел прямой кишки может быть осуществлено с помощью ректального суппозиторного препарата (см. выше) или с помощью подходящего клизменного препарата. Также могут быть использованы местно трансдермальные пластыри. Для местного применения фармацевтическая композиция может быть получена в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного введения соединений по данному изобретению включают, но этим не ограничиваются, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропилен, эмульгирующий воск и воду. Альтернативно, фармацевтическая композиция может быть изготовлена в виде подходящих лосьона или крема, содержащих активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но этим не ограничиваются, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, цетиловые эфиры воска, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду. Для офтальмологического применения фармацевтические композиции могут быть получены в виде микронизированных суспензий в изотоническом с установленным pH стерильном физиологическом растворе или, в частности, в виде растворов в изотоническом с установленным pH стерильном физиологическом растворе либо с консервантом, либо без консерванта, такого как бензилалконийхлорид. Альтернативно, для офтальмологического применения фармацевтическая композиция может быть получена в виде мази, такой как вазелин.

Фармацевтические композиции также могут быть введены с помощью назального аэрозоля или ингаляции. Такие композиции получают согласно методам, хорошо известным в данной области получения фармацевтических препаратов и могут быть получены в виде растворов в физиологическом растворе, используя бензиловый спирт или другие подходящие консерванты, облегчающие абсорбцию агенты для повышения биодоступности, фторуглероды, и/или другие общеизвестные солюбилизующие или диспергирующие агенты. Соединения для использования в способах по изобретению могут быть включены в состав стандартной лекарственной формы. Термин "стандартная лекарственная форма" относится к физически дискретным единицам, подходящим как единичные дозированные формы для субъектов, подвергаемых лечению, где каждая единица содержит предопределенное количество активного вещества для достижения желаемого терапевтического эффекта, необязательно в сочетании с подходящим фармацевтическим носителем. Стандартная лекарственная форма может быть предназначена для единственной суточной дозы или представлять собой одну из дробной суточной дозы (например, приблизительно от 1 до 4 или более раз в сутки). Когда используется дробная суточная доза, стандартная лекарственная форма может быть одной и той же или различной для каждой дозы.

#### Экспериментальная часть

##### Получение соединений.

Соединение 1070 настоящего изобретения может быть получено любыми подходящими способами, известными из уровня техники, например, как описано в WO 2005/095400 и WO 2007/084557.

Например, соединения, указанные на фиг. 3-8, могут быть получены любыми подходящими способами, известными в данной области, например, как в WO 2005/095400 и WO 2007/084557, и в соответствии с примерами синтезов, раскрытых ниже. В частности, соединения, указанные на фиг. 8, могут быть получены, как описано в WO 2005/095400 и WO 2007/084557. Примеры синтеза некоторых соединений настоящего изобретения и его аналогов описаны ниже.

##### Общие методы анализа.

Как используется в настоящем описании, термин " $R_t$  (мин)" относится ко времени удерживания ЖХМС, в минутах, зависящем от соединения. Если не указано иного, способ, использованный для получения зарегистрированного времени удерживания, является следующим:

Колонка: YMC-Pack Pro C<sub>18</sub>, 50×4,6 мм, внутренний диаметр.

Градиент: 10-95% метанол/H<sub>2</sub>O.

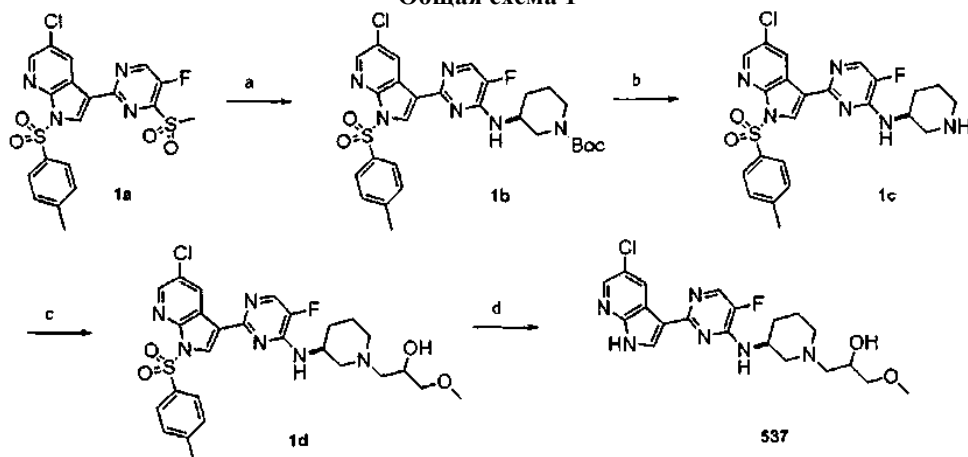
Скорость потока: 1,5 мл/мин.

Определение УФ-визуально.

Методы синтеза и описание соединений.

Примеры синтеза соединения настоящего изобретения и некоторых соединений структурных формул I-VI (например, структурных формул I, IA, II, III, IV, V и VI) и XIA-XIV (например, структурных формул XIA, XIB, XIIA, XIIB, XIII и XIV) описаны ниже (данные для общего сведения). Данные ЯМР и масс-спектропии некоторых конкретных соединений суммированы в табл. 1-5.

## Общая схема 1



(S)-1-Вос-3-Аминопиперидин,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , ДМФ, 90°C; (b) ТФУ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (c) 2-(метоксиметил)оксиран, EtOH, микроволновое излучение, 140°C; (d) 1н. LiOH, ТГФ, микроволновое излучение, 120°C.

Получение (S)-трет-бутил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксилата (1b).

К раствору 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфонилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридина, 1a, (3,5 г, 7,5 ммоль) и трет-бутил (3S)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (1,8 г, 9,0 ммоль) в ДМФ (32 мл) добавляли диизопропилэтиламин (2,6 мл, 15,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 90°C в течение 75 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (3 раза), сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением желаемого продукта 1b в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХМС  $R_t=4,6$  (M+1): 601,5, (M-1): 599,6.

Получение (S)-2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амин (1c).

К раствору трет-бутил (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-б]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата, 1b, (2,1 г, 3,5 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (20 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 75 мин смесь концентрировали в вакууме. Сырой остаток разбавляли EtOAc и нейтрализовали с помощью 1н. раствора гидроксида натрия. Водную фазу отделяли и вновь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта (1c) в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,76 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,50 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,27 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 8,06 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 7,66 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 7,45 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 4,17 (м, 1H), 3,17 (дд,  $J=3,1$ , 11,8 Гц, 1H), 2,99-2,94 (м, 1H), 2,67-2,60 (м, 1H), 2,38-2,34 (м, 1H), 2,06-2,02 (м, 1H), 1,77-1,73 (м, 1H) и 1,63-1,50 (м, 2H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,1$  мин, (M+1): 501,5, (M-1): 499,5.

Получение 1-((S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-2-ола (1d).

К раствору 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-б]пиридин-3-ил]-5-фтор-N-[(3S)-3-пиперидил]пиримидин-4-амин, 1c, (0,20 г, 0,40 ммоль) в этаноле добавляли 2-(метоксиметил)оксиран (0,04 мл, 0,40 ммоль). Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при температуре 140°C в течение 5 мин. Реакционную смесь упаривали досуха и полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением желаемого продукта (1d).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,78 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,49 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,43 (д,  $J=1,2$  Гц, 1H), 8,26 (д,  $J=3,9$  Гц, 1H), 8,07 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,60 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,45 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 4,54-4,50 (м, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,35-3,17 (м, 1H), 3,33 (с, 3H), 3,25 (м, 1H), 3,19 (д, 2H), 3,00 (м, 1H), 2,75 (д,  $J=11,8$  Гц, 1H), 2,44-2,26 (м, 4H), 1,93 (м, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,63 (м, 1H) и 1,23 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 589,6.

Получение 1-((S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-2-ола (537).

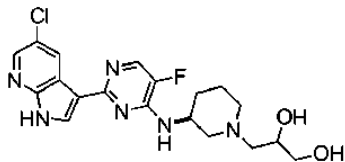
К раствору 1-[(3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-пиперидил]-3-метоксипропан-2-ола, 1d, (0,15 г, 0,24 ммоль) в ТГФ добавляли 1н. раствор LiOH. Реакционную смесь нагревали в микроволновом реакторе при температуре 120°C в течение 5 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc (дважды). Объединенные органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакуу-

ме. Полученный твердый продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (5-20% MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением желаемого продукта (537) в виде твердого вещества белого цвета.

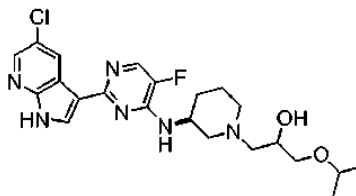
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО ДМСО) δ 12,35 (с, 1H), 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,09 (м, 2H), 7,36 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,53 (дд, J=4,5, 8,0 Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,36-3,20 (м, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,76 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,44-2,14 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,71-1,63 (м, 2H), 1,44 (м, 1H) и 1,23-1,15 (м, 1H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,6 мин, (M+1): 435,5.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение 537, описаны ниже.



525



551

3-((S)-3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диол (525).

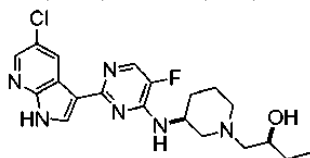
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,37 (с, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,35 (с, 2H), 3,08-2,95 (м, 1H), 2,80-2,70 (м, 1H), 2,47-2,25 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 2H) и 1,45 (м, 1H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,5 мин, (M+1): 421,5.

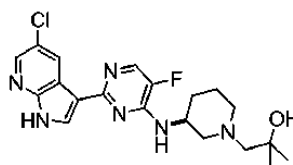
1-((S)-3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-3-изопропоксипропан-2-ол (551).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,16 (м, 2H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,42-4,37 (м, 2H), 3,70 (с, 1H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,35-3,25 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,43-2,11 (м, 4H), 1,94 (м, 1H), 1,75-1,60 (м, 2H), 1,52-1,40 (м, 1H) и 1,10-0,99 (м, 6H).

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,7 мин, (M+1): 463,4, (M-1): 461,5.



538



546

(S)-1-((S)-3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)бутан-2-ол (538).

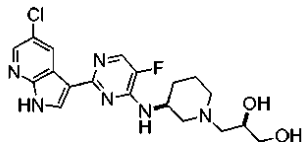
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ 12,53 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,69 (дд, J=2,5, 5,2 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 4,76 (м, 1H), 3,92 (м, 2H), 3,84-3,55 (м, 2H), 3,40-2,80 (м, 3H), 2,14-1,90 (м, 3H), 1,80-1,74 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,43-1,23 (м, 2H) и 0,96-0,85 (м, 3H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,6 мин, (M+1): 419,6.

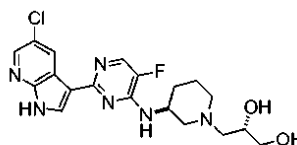
(S)-1-(3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (546).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,60 (с, 1H), 8,87 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,09 (д, J=3,3 Гц, 1H), 5,34 (д, J=11,5 Гц, 1H), 4,45-4,42 (м, 1H), 3,09 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,75-2,59 (м, 4H), 2,40 (с, 2H), 1,94-1,70 (м, 4H) и 1,27 (с, 6H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,6 мин, (M+1): 419,5.



588



587

(R)-3-((S)-3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диол (588).

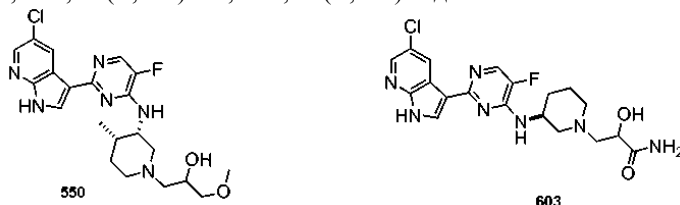
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,47-4,44 (м, 1H), 4,35 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,28-4,17 (м, 1H), 3,64-3,62 (м, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,02-2,98 (м, 1H), 2,78-2,73 (м, 1H), 2,37 (дд, J=12,8, 5,2, 5,2 Гц,

2H), 2,22-2,10 (м, 2H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,73-1,63 (м, 2H) и 1,46-1,43 (м, 1H) м.д. ЖХМС  $R_t=1,5$  мин, (M+1): 421,4.

ЖХМС  $R_t=1,6$  мин, (M+1): 419,3.

(S)-3-((S)-3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)пропан-1,2-диол (587).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,31 (с, 1H), 8,72 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,16 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 4,34 (с, 1H), 4,27-4,23 (м, 1H), 3,62 (с, 1H), 3,35 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 3,06-3,03 (м, 1H), 2,78-2,74 (м, 1H), 2,44 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 2,27 (дд,  $J=12,9, 6,9$  Гц, 1H), 2,20-2,07 (м, 2H), 2,05-1,90 (м, 1H), 1,75-1,59 (м, 2H) и 1,49-1,39 (м, 1H) м.д.



1-((3S,4S)-3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-4-метилпиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-2-ол (550).

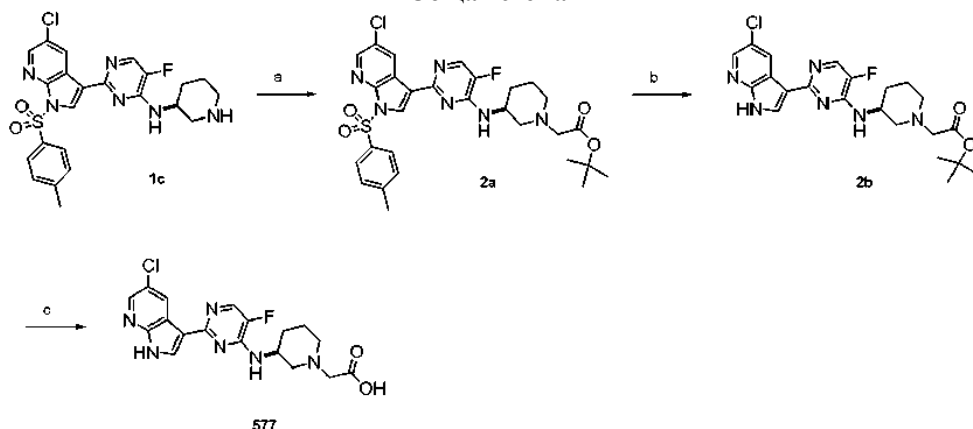
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,33 (с, 1H), 8,72 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,22-8,20 (м, 2H), 6,72-6,62 (м, 1H), 4,61 (дд,  $J=4,2, 10,0$  Гц, 1H), 4,54 (м, 1H), 3,75-3,71 (м, 1H), 3,34-3,22 (м, 1H), 3,22 (д, 3H), 2,88-2,42 (м, 4H), 2,41-2,25 (м, 4H), 1,93 (м, 1H), 1,56 (м, 2H) и 0,90 (д,  $J=6,7$  Гц, 3H).

ЖХМС  $R_t=1,6$  мин, (M+1): 449,5.

3-((S)-3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропанамид (603).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,31 (с, 1H), 8,71 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,28-8,25 (м, 1H), 8,19-8,16 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 1H), 7,19 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,99 (дд,  $J=3,5, 7,6$  Гц, 1H), 3,01 (д,  $J=10,3$  Гц, 1H), 2,81-2,63 (м, 2H), 2,36-2,29 (м, 2H), 1,71 (с, 3H) и 1,51-1,44 (м, 2H) м.д.

#### Общая схема 2



(a) трет-Бутилбромацетат,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , ДМФ; (b) 1н. LiOH, ТГФ, микроволновое излучение,  $120^\circ\text{C}$ , 10 мин; (c) ТФУ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Получение (S)-трет-бутил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксилата (2a).

К раствору 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил]-5-фтор-N-[(3S)-3-пиперидил] пиримидин-4-амина, 1с, (0,25 г, 0,50 ммоль) в ДМФ добавляли трет-бутилбромацетат (0,08 мл, 0,55 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,11 г, 0,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Полученный густой осадок белого цвета разбавляли насыщенным водным раствором NaCl и промывали водой. Твердый продукт белого цвета растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и раствор сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением желаемого продукта, 2a, в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,76 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,48 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,26 (д,  $J=3,9$  Гц, 2H), 8,07 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,59 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,44 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 4,18 (м, 1H), 3,19 (с, 2H), 3,03-2,99 (м, 1H), 2,78-2,73 (м, 1H), 2,45-2,30 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,99-1,93 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 2H), 1,46-1,40 (м, 1H) и 1,36 (с, 9H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M-1): 615,6, (M-1): 613,6.

Получение (S)-трет-бутил 2-(3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)этаната (2b).

К раствору трет-бутил 2-[(3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-пиперидил]ацетата, 2а, (0,27 г, 0,44 ммоль) в ТГФ добавляли 1н. раствор LiOH. Реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при степени 120 в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли насыщенным соевым раствором, экстрагировали с помощью EtOAc, затем 20% изопропанол/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Объединенные органические фазы сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный продукт, 2b, использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,0 мин, (M+1): 461,5.

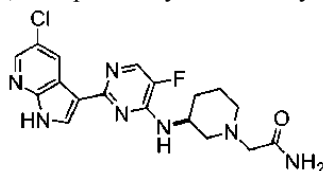
Получение (S)-2-(3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)этановой кислоты (577).

К раствору трет-бутил 2-[(3S)-3-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-пиперидил]ацетата, 2b, (0,12 г, 0,26 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч и концентрировали в вакууме. Сырой остаток разбавляли 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и полученный осадок белого цвета фильтровали и промывали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением желаемого продукта, 577, в виде соли трифторуксусной кислоты.

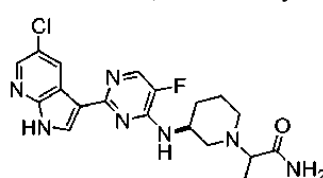
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO) δ 12,46 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,70-4,50 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,80-3,70 (м, 1H), 3,55-3,47 (м, 1H), 3,20-2,90 (м, 2H), 2,10-1,95 (м, 3H) и 1,69-1,60 (м, 1H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,9 мин, (M+1): 405,4.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение 577.



567



583

(S)-2-(3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)этанамид (567).

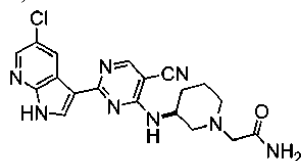
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO) δ 12,29 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,35-4,29 (м, 1H), 2,98-2,75 (м, 1H), 2,92 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,68 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,29-2,19 (м, 2H), 1,96-1,92 (м, 1H), 1,80-1,65 (м, 2H) и 1,53-1,42 (м, 1H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,1 мин, (M+1): 404,4, (M-1): 402,5.

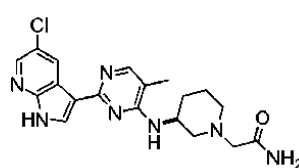
2-((S)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)пропанамид (583).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO) δ 8,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,52 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=5,0, 6,5 Гц, 2H), 4,10 (дд, J=2,7, 7,0 Гц, 1H), 3,80-3,90 (м, 1H), 3,60-3,80 (м, 1H), 2,35-2,45 (м, 1H), 2,15-2,35 (м, 1H), 1,80-1,95 (м, 1H) и 1,60-1,65 (м, 3H) м.д.

ЖХМС (M+1): 418,4.



654



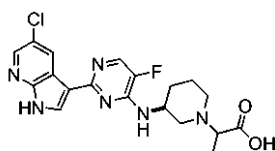
620

(S)-2-(3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-цианопиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)этанамид (654).

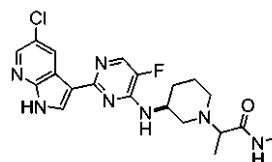
ЖХМС R<sub>t</sub>=2,9 мин, (M+1): 411,4, (M-1): 409,4.

(S)-2-(3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-метилпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)этанамид (620).

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,9 мин, (M+1): 400,4, (M-1): 398,3.



573



606

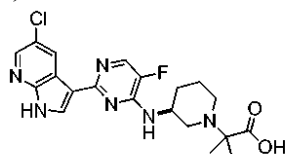
2-((S)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)пропановая кислота (573).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,51 (с, 1H), 10,28-10,00 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,30 (д,  $J=4,2$  Гц, 1H), 7,89-7,75 (м, 1H), 4,70-4,50 (м, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 3,79-3,45 (м, 2H), 3,20-2,80 (м, 2H), 2,12-1,95 (м, 3H), 1,72-1,60 (м, 1H) и 1,52 (д,  $J=5,5$  Гц, 3H) м.д.

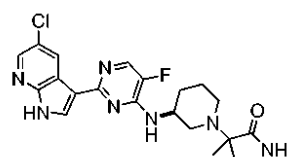
2-((S)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-N-метилпропанамид (606).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,69 (д,  $J=12,7$  Гц, 1H), 8,54-8,49 (м, 1H), 8,32 (дд,  $J=4,8$ , 7,2 Гц, 2H), 4,83-4,76 (м, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,95-3,71 (м, 2H), 3,31-3,10 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,33 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 2,40-2,14 (м, 3H), 1,94 (с, 1H), 1,66-1,58 (м, 3H) и 1,10 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H) м.д.

ЖХМС (M+1): 432,2.



590



598

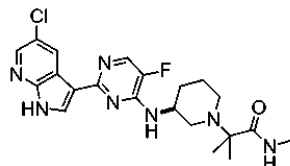
(S)-2-(3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-2-метилпропановая кислота (590).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,81 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,19 (т,  $J=2,5$  Гц, 2H), 7,98 (д,  $J=4,2$  Гц, 1H), 4,48 (с, 1H), 2,90 (д,  $J=10,1$  Гц, 1H), 2,74-2,66 (м, 2H), 2,60 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 1,89-1,83 (м, 2H), 1,67 (с, 1H), 1,25 (д,  $J=4,9$  Гц, 6H) м.д.

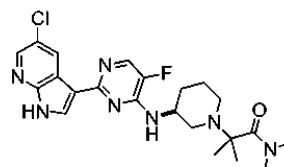
ЖХМС (M+1): 433,4.

(S)-2-(3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-2-метилпропанамид (598).

ЖХМС  $R_t=1,8$  мин, (M+1): 432,4.



599



600

(S)-2-(3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-N, 2-диметилпропанамид (599).

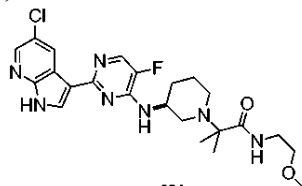
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,86 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,23 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,03 (д,  $J=4,1$  Гц, 1H), 4,46 (дд,  $J=4,7$ , 8,8 Гц, 1H), 4,10 (кв,  $J=7,2$  Гц, 1H), 3,05 (д,  $J=12,8$  Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,34 (дд,  $J=11,3$ , 20,6 Гц, 2H), 2,08 (д,  $J=12,3$  Гц, 1H), 1,89-1,71 (м, 2H), 1,66-1,54 (м, 1H) и 1,19 (с, 6H) м.д.

ЖХМС (M+1): 433,4.

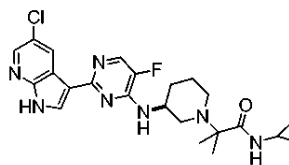
(S)-2-(3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-N, N,2-триметилпропанамид (600).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,81 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,22 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,02 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 4,45-4,37 (м, 1H), 3,61 (с, 3H), 2,97 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,72 (с, 1H), 2,39 (т,  $J=10,0$  Гц, 2H), 2,15 (дд,  $J=3,6$ , 12,7 Гц, 1H), 1,91-1,79 (м, 2H), 1,53-1,47 (м, 1H) и 1,28 (с, 6H) м.д.

ЖХМС (M+1): 460,5.



601



602

(S)-2-(3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-N-(2-метоксиэтил)-2-метилпропанамид (601).

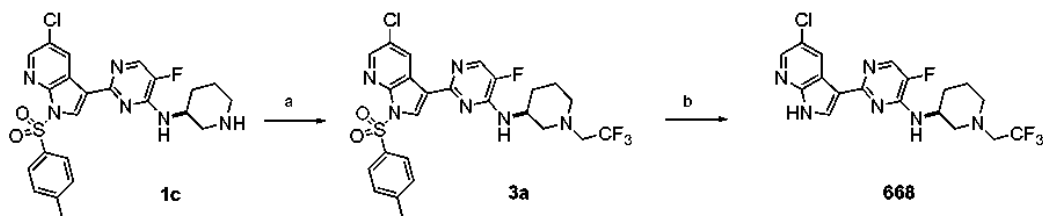
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,88 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,23 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,02 (д,  $J=4,1$  Гц, 1H), 4,47-4,41 (м, 1H), 3,38 (дд,  $J=1,6, 4,8$  Гц, 4H), 3,12-3,07 (м, 1H), 2,73 (д,  $J=10,8$  Гц, 1H), 2,35-2,29 (м, 2H), 2,19-2,15 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 2H), 1,55 (с, 1H), 1,37 (с, 1H) и 1,20 (с, 6H) м.д.

(S)-2-(3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-N-циклопропил-2-метилпропанамид (602).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,82 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,23 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,01 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 4,41 (м, 1H), 3,02 (д,  $J=10,0$  Гц, 1H), 2,59-2,47 (м, 1H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,89-1,85 (м, 1H), 1,78-1,66 (м, 1H), 1,61-1,55 (м, 1H), 1,26-1,16 (м, 1H), 1,10 (д,  $J=6,6$  Гц, 6H), 0,68-0,63 (м, 2H) и 0,44-0,40 (м, 2H) м.д.

ЖХМС (M+1): 472,4.

### Общая схема 3



(a)  $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CCl}_3$ ,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , ДМФ; (b) 1н. LiOH, ТГФ, микроволновое излучение,  $120^\circ\text{C}$ , 10 мин

Получение (S)-2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амин (3a).

К раствору 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил]-5-фтор-N-[(3S)-3-пиперидил]пиримидин-4-амин, 1с, (0,17 г, 0,34 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) добавляли 2,2,2-трифторэтил трихлорметансульфонат (0,19 г, 0,68 ммоль), затем  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,24 мл, 1,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь выливали в насыщенный солевой раствор и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы дважды промывали насыщенным соевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением желаемого продукта, 3a, в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,77 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,48 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,27 (д,  $J=3,9$  Гц, 1H), 8,05 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,62 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,44 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 4,17 (м, 1H), 3,30-3,18 (м, 3H), 2,90 (м, 1H), 2,44-2,32 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,95 (м, 1H), 1,72-1,57 (м, 2H) и 1,51-1,40 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=4,6$  мин, (M+1): 583,4, (M-1): 581,4.

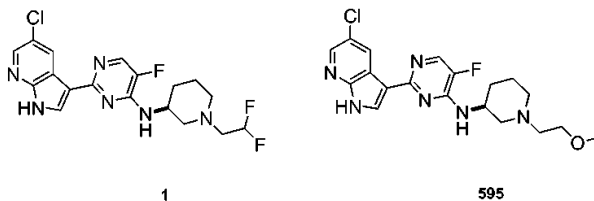
Получение (S)-2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(1-(2,2,2-трифторэтил)-пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амин (668).

К раствору 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фтор-N-[(3S)-1-(2,2,2-трифторэтил)-3-пиперидил]пиримидин-4-амин, 3a, (0,10 г, 0,18 ммоль) в ТГФ добавляли 1 М раствор LiOH (0,90 мл, 0,90 ммоль). Реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при  $120^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли насыщенным соевым раствором, экстрагировали с помощью EtOAc, затем 20% изопропанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением желаемого продукта, 1339, в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,32 (с, 1H), 8,71 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,18-8,16 (м, 2H), 7,38 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,31-3,16 (м, 3H), 2,90 (м, 1H), 2,40 (т,  $J=10,2$  Гц, 2H), 2,00-1,95 (м, 1H), 1,77-1,60 (м, 2H) и 1,50-1,38 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=3,5$  мин, (M+1): 429,4, (M-1): 427,4.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение 668:



Синтез (S)-2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (1).

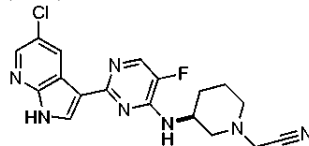
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,31 (с, 1H), 8,72 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,33 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,37 (с, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,64 (м, 1H), 3,35 (с, 2H), 3,08-2,95 (м, 1H), 2,80-2,70 (м, 1H), 2,47-2,25 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 2H) и 1,45 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 411,4, (M-1): 409,4.

(S)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)пиперидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (595).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,32 (с, 1H), 8,71 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,18-8,15 (м, 2H), 7,32 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,20 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 3,46 (т,  $J=5,8$  Гц, 2H), 3,19 (с, 3H), 3,10-3,06 (м, 1H), 2,82-2,78 (м, 1H), 2,57-2,50 (м, 2H), 2,11-1,95 (м, 3H), 1,71-1,63 (м, 2H) и 1,48-1,35 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=1,7$  мин, (M+1): 405,4, (M-1): 403,4.



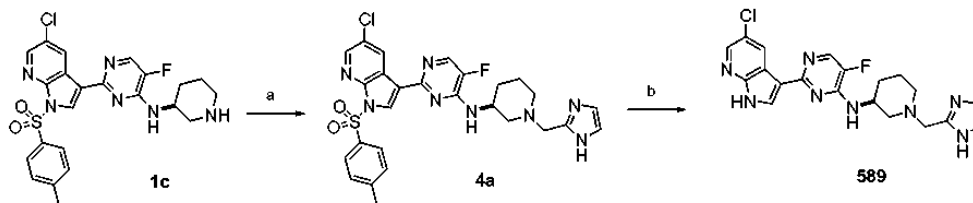
669

(S)-2-(3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)этаннитрил (669).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,31 (с, 1H), 8,69 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,19-8,17 (м, 2H), 7,47 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,07-3,03 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,29-2,10 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,87-1,65 (м, 2H) и 1,49-1,40 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, (M+1): 386,1, (M-1): 384,2.

#### Общая схема 4



(a) 1Н-Имидазол-2-карбальдегид,  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$ ,  $\text{HOAc}$ , 1,2-дихлорэтан,  $60^\circ\text{C}$ ; (b) 1н.  $\text{LiOH}$ , ТГФ, микроволновое излучение,  $120^\circ\text{C}$ , 10 мин.

Получение (S)-N-(1-((1Н-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (4а).

К раствору 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-б]пиридин-3-ил]-5-фтор-N-[(3S)-3-пиперидил]пиримидин-4-амин, 1с, (0,16 г, 0,32 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (2 мл) добавляли 1Н-имидазол-2-карбальдегид (0,03 г, 0,36 ммоль), затем 2 капли уксусной кислоты и  $\text{Na}(\text{OAc})_3\text{BH}$  (0,10 г, 0,49 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре  $60^\circ\text{C}$  в течение 18 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водную фазу дважды экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-20%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением продукта, 4а.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  11,83 (с, 1H), 8,75 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,48 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,25 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 8,07 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 7,56 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 7,44 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,00-6,80 (м, 2H), 4,22 (м, 1H), 3,58 (дд,  $J=18,9, 13,8$  Гц, 2H), 2,95 (м, 1H), 2,75-2,72 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,16-2,04 (м, 2H), 1,99-1,93 (м, 1H), 1,78-1,55 (м, 2H) и 1,45-1,30 (м, 1H) м.д.

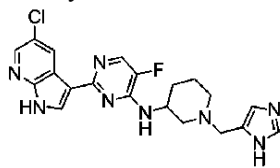
Получение (S)-N-(1-((1Н-имидазол-2-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (589).

К раствору 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-5-фтор-N-[(3S)-1-(1Н-имидазол-2-илметил)-3-пиперидил]пиримидин-4-амин, 4а, (0,08 г, 0,13 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) добавляли 1 М раствор  $\text{LiOH}$  (0,67 мл, 0,65 ммоль). Реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при  $120^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным солевым раствором. Водную фазу экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем дважды 20% изопропанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта, 589, в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,77 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,48 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,27 (д,  $J=3,9$  Гц, 1H), 8,05 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,62 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,44 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 4,17 (м, 1H), 3,30-3,18 (м, 3H), 2,90 (м, 1H), 2,44-2,32 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,95 (м, 1H), 1,72-1,57 (м, 2H) и 1,51-1,40 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=1,6$  мин, (M+1): 427,4.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, что и соединение 589.



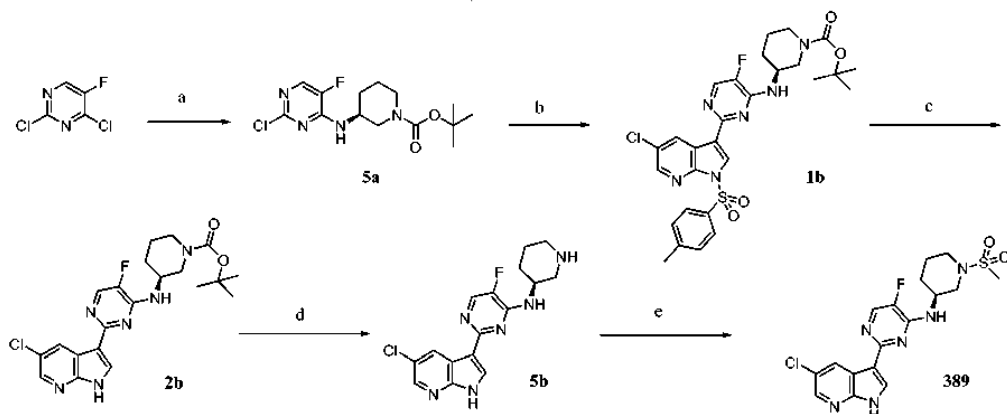
594

N-(1-((1H-Имидазол-5-ил)метил)пиперидин-3-ил)-2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (594).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,31 (с, 1H), 11,86-11,77 (м, 1H), 8,70 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,15 (д,  $J=3,9$  Гц, 1H), 8,10 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,31 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,57 (д,  $J=13,8$  Гц, 1H), 3,48 (д,  $J=13,8$  Гц, 1H), 3,04 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 2,80 (д,  $J=10,4$  Гц, 1H), 2,10-1,90 (м, 3H), 1,72-1,62 (м, 2H) и 1,51-1,35 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=1,6$  мин, (M+1): 427,4, (M-1): 425,4.

#### Общая схема 5A



(a) трет-Бутил (3S)-3-аминопиперидин-1-карбоксилат,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  основание, 2-пропанол,  $80^\circ\text{C}$ ; (b) 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин, DME/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , тетраakis-трифенилфосфан палладий(0),  $90^\circ\text{C}$ ; (c)  $\text{NaOMe}/\text{MeOH}$ ; (d) изопропанол/ $\text{HCl}$ ; (e) метансульфонил хлорид,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ДМФ}$ .

Получение трет-бутил (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (5a).

К раствору трет-бутил (3S)-3-аминопиперидин-1-карбоксилата (8,1 г, 40,4 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (6,6 г, 39,8 ммоль) в изопропанол (80 мл) добавляли N,N-диизопропил-N-этиламин (9,0 мл, 51,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры  $80^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 17 ч. Все летучие продукты удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в EtOAc. Органический слой обрабатывали водой и слои разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и очищали путем хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта, 5a.

ЖХМС  $R_t=3,3$  мин, (M+1): 331,1.

Получение трет-бутил (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (1b).

К раствору 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (1,8 г, 4,2 ммоль) и трет-бутил (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата, 5a, (1,2 г, 3,7 ммоль) в DME (15 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (5 мл) добавляли  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1,7 г, 12,1 ммоль). Смесь продували азотом в течение 15 мин. В смесь добавляли тетраakis-трифенилфосфан палладий(0) (0,2 г, 0,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали при температуре  $90^\circ\text{C}$  в течение

3 дней. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли EtOAc/ $\text{H}_2\text{O}$ . Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и упаривали досуха. Полученный остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и очищали путем хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта, 1b.

ЖХМС  $R_t=4,6$  мин, (M+1): 601,2.

Получение трет-бутил (3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата (2b).

К раствору трет-бутил (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата, 1b, (0,93 г, 1,55 ммоль) в метаноле (10 мл) до-

бавляли метоксид натрия (10 мл 1 М раствора). Реакционную смесь нагревали до температуры 45°C. После перемешивания реакционной смеси в течение 30 мин для охлаждения до комнатной температуры гасили добавлением в воду. Смесь разбавляли EtOAc и слои разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта, 2b.

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,8 мин, (M+1): 447,2.

Получение (S)-2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амин (5b).

К суспензии трет-бутил (3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]пиперидин-1-карбоксилата, 2b, (0,45 г, 1,01 ммоль) в изопропанол (3 мл) добавляли пропан-2-ол гидрохлорид (1,5 мл 5М раствора, 7,500 ммоль). Реакционную смесь нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и все летучие продукты удаляли при пониженном давлении. Полученный сырой продукт, 5b, использовали без дополнительной очистки.

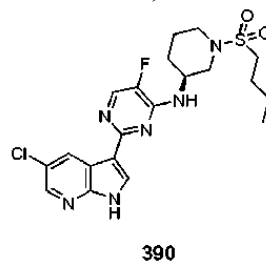
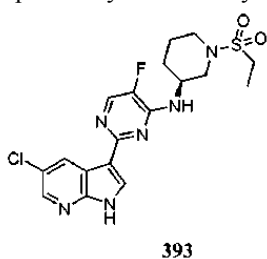
ЖХМС R<sub>t</sub>=1,5 мин, (M+1): 347,1.

Получение (S)-2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(1-(метилсульфонил)-пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амин (389).

К раствору гидрохлорида (S)-2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амин, 5b, (0,04 г, 0,11 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,4 мл) и ДМФ (0,30 мл) добавляли N,N-диизопропил-N-этиламин (0,30 мл, 1,70 ммоль), затем метансульфонилхлорид (0,02 г, 0,20 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 17 ч. Смесь концентрировали в вакууме, растворяли в 1 мл ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% формиат аммония-H<sub>2</sub>O/ацетонитрил) с получением желаемого продукта, 389.

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,8 мин, (M+1): 425,3.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение 389:

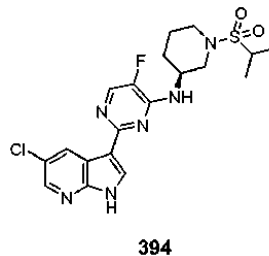
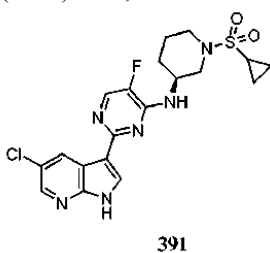


(S)-2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(1-(этилсульфонил)пиперидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (393).

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,8 мин, (M+1): 439,3.

(S)-N-(1-(Бутилсульфонил)пиперидин-3-ил)-2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (390).

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,1 мин, (M+1): 467,3.

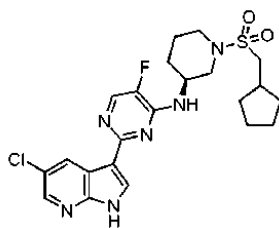


(S)-2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (391).

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,9 мин, (M+1): 451,3.

(S)-2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(1-(изопропилсульфонил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амин (394).

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,9 мин, (M+1): 453,3.

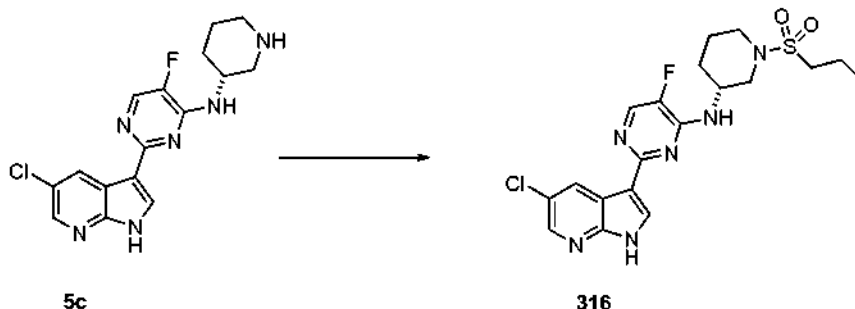


392

(S)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-N-(1-(циклопентилметилсульфонил)пиперидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (392).

ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, (M+1): 493,5.

## Общая схема 5B



5c

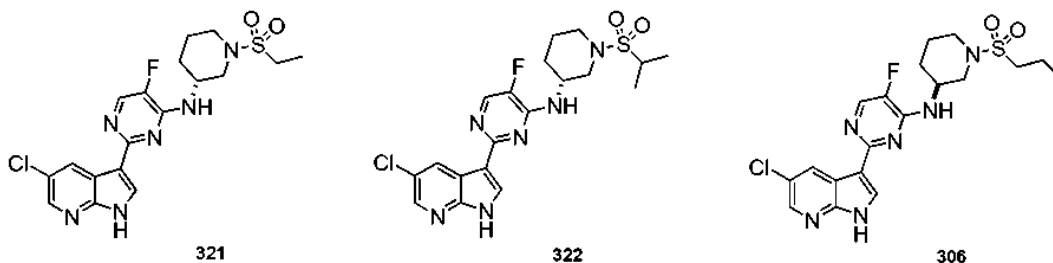
316

Получение (R)-2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(1-(пропилсульфонил)-пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амина (316).

К раствору 2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амина, 5с, (0,40 г, 1,15 ммоль) в смеси 10:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ДМФ}$  (8 мл) добавляли  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,60 мл, 3,46 ммоль), затем 1-пропансульфонилхлорид (0,13 мл, 1,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ- $\text{H}_2\text{O}$ /ацетонитрил) с получением желаемого продукта, 316.

ЖХМС  $R_t=2,5$  мин, (M+1): 453,3.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение 316:



321

322

306

(R)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-N-(1-(этилсульфонил)пиперидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (321).

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 439,1.

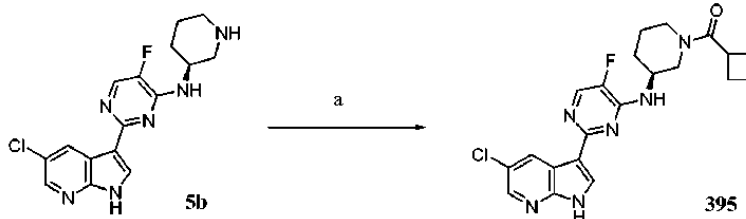
(R)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(1-(изопропилсульфонил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амин (322).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 453,1.

(S)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(1-(пропилсульфонил)пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амин (306).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 453,2.

## Общая схема 5C



5b

395

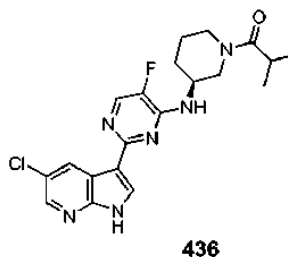
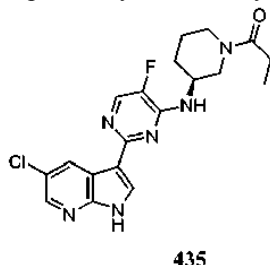
(a) Циклобутанкарбонилхлорид,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ДМФ}$ .

Получение (S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил(циклобутил)метанона (395).

К раствору гидрохлорида (S)-2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амин, 5b, (0,04 г, 0,11 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,40 мл) и ДМФ (300 мл) добавляли N,N-диизопропил-N-этиламин (0,30 мл, 1,70 ммоль), затем циклобутанкарбонилхлорид (0,01 г, 0,12 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 17 ч. Смесь концентрировали в вакууме, растворяли в 1 мл ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% формиат аммония- $\text{H}_2\text{O}$ /ацетонитрил) с получением желаемого продукта, 395.

ЖХМС  $R_t=1,9$  мин, (M+1): 429,3.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение 395:

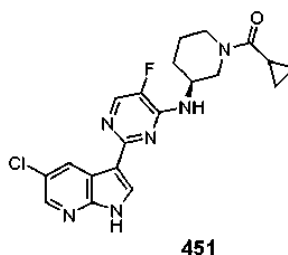
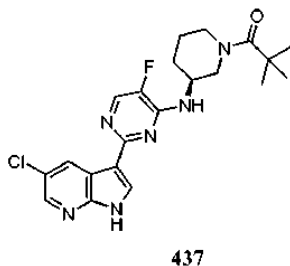


(S)-1-(3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (435).

ЖХМС  $R_t=1,8$  мин, (M+1): 403,4.

(S)-1-(3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он (436).

ЖХМС  $R_t=1,9$  мин, (M+1): 417,4.

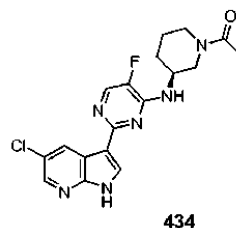
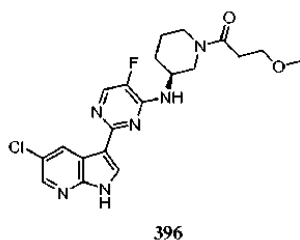


(S)-1-(3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (437).

ЖХМС  $R_t=2,0$  мин, (M+1): 431,4.

(S)-1-(3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон (451).

ЖХМС  $R_t=1,8$  мин, (M+1): 415,4.

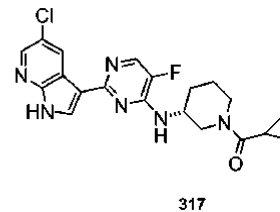
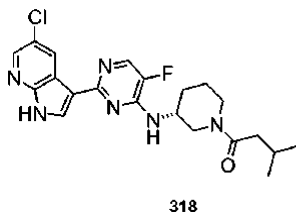


(S)-1-(3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-он (396).

ЖХМС  $R_t=1,7$  мин, (M+1): 433,3.

(S)-1-(3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)этанон (434).

ЖХМС  $R_t=1,6$  мин, (M+1): 389,4.

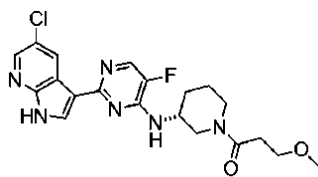


(R)-1-(3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он (318).

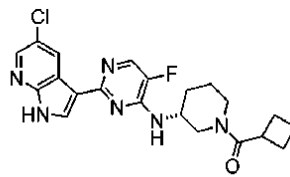
ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 431,1.

(R)-(3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон (317).

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 415,1.



320



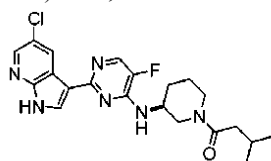
319

(R)-1-(3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-он (320).

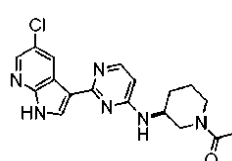
ЖХМС  $R_t=2,5$  мин, (M+1): 433,1.

(R)-(3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)(циклобутил)метанон (319).

ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+1): 429,1.



332



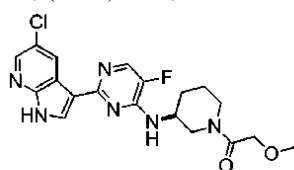
485

(S)-1-(3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он (332).

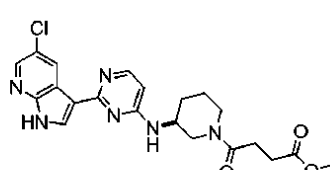
ЖХМС  $R_t=2,0$  мин, (M+1): 431,2.

(S)-1-(3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)этанон (485).

ЖХМС  $R_t=1,9$  мин, (M+1): 371,5.



486



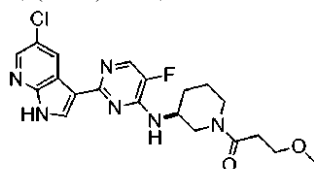
487

(S)-1-(3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтанон (486).

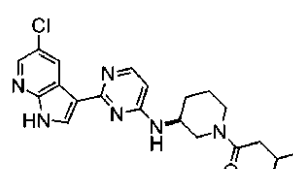
ЖХМС  $R_t=1,9$  мин, (M+1): 401,5.

(S)-Метил 4-(3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-4-оксобутаноат (487).

ЖХМС  $R_t=2,0$  мин, (M+1): 443,9.



488



489

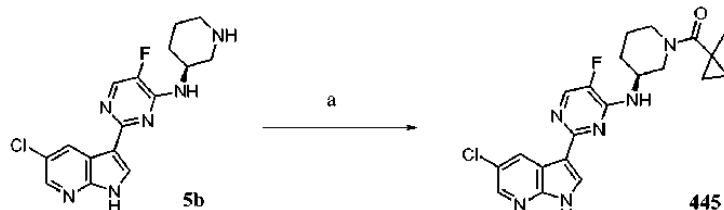
(S)-1-(3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-он (488).

ЖХМС  $R_t=1,9$  мин, (M+1): 415,5.

(S)-1-(3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он (489).

ЖХМС  $R_t=2,1$  мин, (M+1): 413,5.

## Общая схема 5D



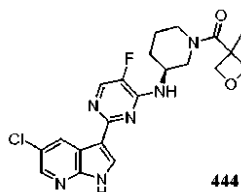
(a) 1-Метилциклопропан-1-карбоновая кислота, EDAC-HCl, HOBT,  $i$ Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ДМФ.

Получение (S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-пиперидин-1-ил(1-метилциклопропил)метанона (445).

К раствору гидрохлорида (S)-2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амин, 5b, (0,04 г, 0,10 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,4 мл) и ДМФ (0,3 мл) добавляли N,N-диизопропил-N-этиламин (0,3 мл, 1,72 ммоль), затем гидрохлорид 3-(этилиминометиленамино)-N,N-диметилпропан-1-амин (0,02 г, 0,12 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол гидрат (0,02 г, 0,12 ммоль) и 1-метилциклопропан-1-карбоновую кислоту (0,01 г, 0,12 ммоль). Смесь концентрировали в вакууме, растворяли в 1 мл ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% формиат аммония-H<sub>2</sub>O/ацетонитрил) с получением желаемого продукта, 445.

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,1 мин, (M+1): 429,5.

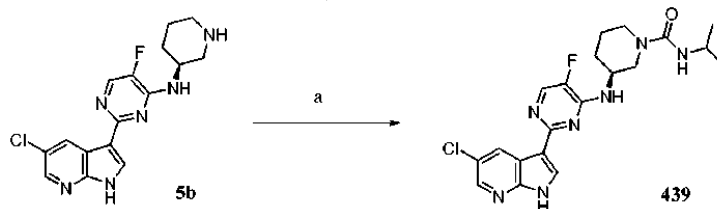
Аналоги, которые могут быть получены тем же способом, что и соединение 445:



(S)-3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил(3-метилоксетан-3-ил)метанон (444).

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,7 мин, (M+1): 445,4.

## Общая схема 5E



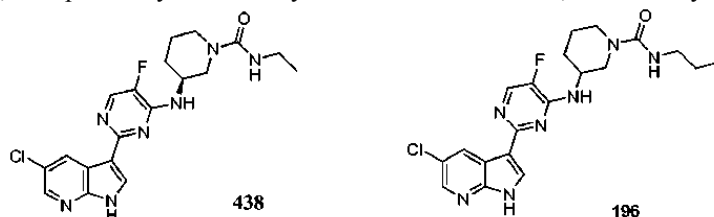
(a) Изоцианатопропан,  $i$ Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ДМФ.

Получение (S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-N-изопропилпиперидин-1-карбоксамид (439).

К раствору гидрохлорида (S)-2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амин, 5b, (0,042 г, 0,100 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1,4 мл) и ДМФ (0,3 мл) добавляли N,N-диизопропил-N-этиламин (0,300 мл, 1,720 ммоль), затем изоцианатопропан (0,120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Смесь концентрировали в вакууме, растворяли в 1 мл ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% формиат аммония-H<sub>2</sub>O/ацетонитрил) с получением желаемого продукта, 439.

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,8 мин, (M+1): 432,4.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение 439:



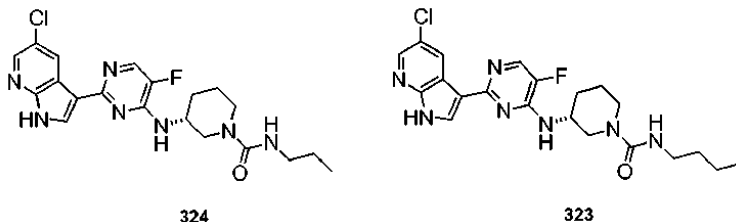
(S)-3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-N-этилпиперидин-1-карбоксамид (438).

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,7 мин, (M+1): 418,4.

Получение 3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-N-пропилпиперидин-1-карбоксамид (196).

К раствору 2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амин, 5b, (0,020 г, 0,058 ммоль) в смеси 1:1  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /пиридин (2 мл) добавляли пропизиоцианат (0,005 мл, 0,058 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ- $\text{H}_2\text{O}$ /ацетонитрил) с получением желаемого продукта, 196.

ЖХМС  $R_t=2,6$  мин, (M+1): 432,1, (M-1): 430,1.

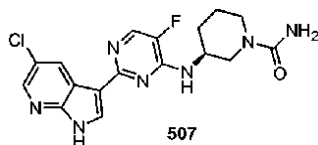


(S)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-N-пропилпиперидин-1-карбоксамид (324).

ЖХМС  $R_t=2,6$  мин, (M+1): 432,2.

(S)-N-бутил-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-пиперидин-1-карбоксамид (323).

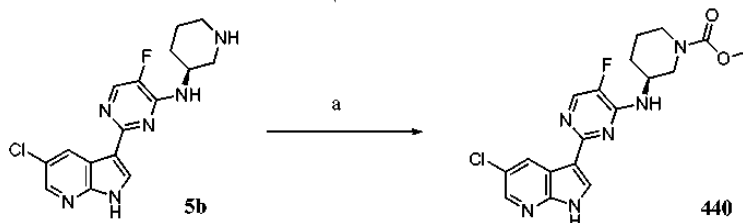
ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 446,2.



(S)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксамид (507).

ЖХМС (ТФУ буфер):  $R_t=1,69$  мин,  $\text{ES}^+$  390.

#### Общая схема 5F



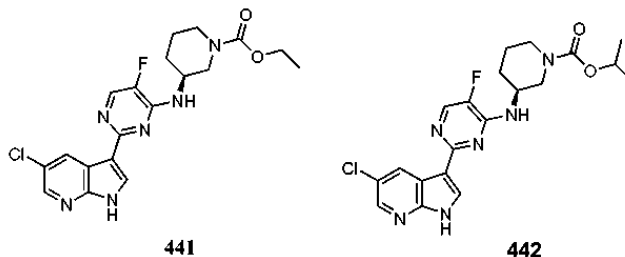
(a) Метилхлорформиат,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /ДМФ.

Получение (S)-метил 3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксилата (440).

К раствору гидрохлорида (S)-2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амин, 5b, (0,042 г, 0,100 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,4 мл) и ДМФ (0,3 мл) добавляли N,N-диизопропил-N-этиламин (0,300 мл, 1,720 ммоль), затем метилхлорформиат (0,009 г, 0,120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Смесь концентрировали в вакууме, растворяли в 1 мл ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% формиат аммония- $\text{H}_2\text{O}$ /ацетонитрил) с получением желаемого продукта, 440.

ЖХМС  $R_t=1,8$  мин, (M+1): 405,4.

Аналоги, которые могут быть получены тем же способом, что и соединение 440:



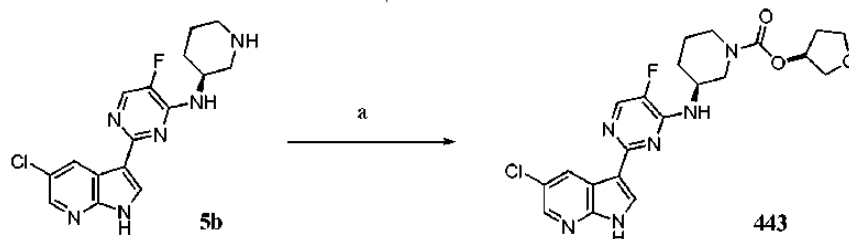
(S)-Этил 3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксилат (441).

ЖХМС  $R_t=1,9$  мин, (M+1): 419,4.

(S)-Изопропил 3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-пиперидин-1-карбоксилат (442).

ЖХМС  $R_t=2,1$  мин, (M+1): 433,4.

## Общая схема 5G



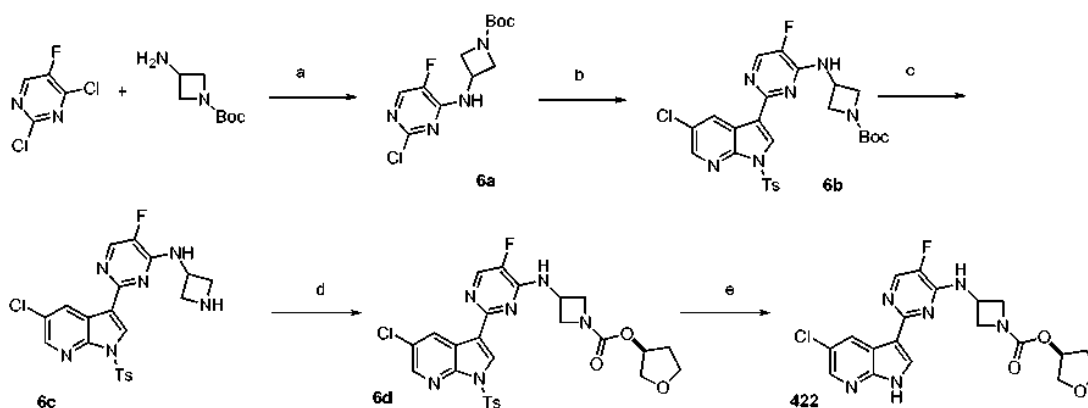
(a) (2,5-Диоксопирролидин-1-ил) [(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]карбонат,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{ДМФ}$ .

Получение (S)-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксилата (443).

К раствору гидрохлорида (S)-2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(пиперидин-3-ил)пиримидин-4-амин, 5b, (0,042 г, 0,100 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1,4 мл) и ДМФ (0,3 мл) добавляли N,N-диизопропил-N-этиламин (0,300 мл, 1,720 ммоль), затем (2,5-диоксопирролидин-1-ил)-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]карбонат (0,028 г, 0,120 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Смесь концентрировали в вакууме, растворяли в 1 мл ДМСО и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% формиат аммония- $\text{H}_2\text{O}$ /ацетонитрил) с получением желаемого продукта, 443.

ЖХМС  $R_t=1,8$  мин, (M+1): 463,3.

## Общая схема 6A



$^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , ТГФ; (b)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 2 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  80°C; (c) 4н.  $\text{HCl}$ /диоксан, MeOH, 80°C; (d) (S)-2,5-диоксопирролидин-1-илтетрагидрофуран-3-илкарбонат,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , ТГФ; (e) 25%  $\text{NaOMe}/\text{MeOH}$  или 1 М  $\text{LiOH}$ , 150°C, микроволновое излучение, 10 мин.

Получение трет-бутил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклобутилкарбамата (6a).

Смесь 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (0,97 г, 5,81 ммоль) и  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (2,53 мл, 14,50 ммоль) в ТГФ (50 мл) обрабатывали трет-бутил 3-аминоазетидин-1-карбоксилатом (1,00 г, 5,81 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре до полного завершения реакции, определяемого с помощью ЖХМС. Смесь концентрировали досуха, затем разбавляли водой и экстрагировали с помощью дихлорметана. Объединенные органические слои сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением масла, которое очищали путем хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ ). Удаление растворителя при пониженном давлении дает 3,36 г (89-й выход) твердого вещества белого цвета после вакуумной сушки.

ЖХМС:  $R_t=3,2$  мин,  $\text{ES}^+$  303.

Получение трет-бутил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азетидин-1-карбоксилата (6b).

Раствор трет-бутил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклобутилкарбамата, 6a, (0,39 г, 1,28 ммоль) и 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (0,60 г, 1,39 ммоль) в DME (10 мл) и 2 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (5 мл) дегазировали аргоном (3× вакуум и опять наполнение), затем обрабатывали каталитическим количеством  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  и смесь нагревали при температуре 80°C в атмосфере аргона. Через 3 ч растворитель упаривали для уменьшения его объема, затем разбавляли  $\text{EtOAc}$  и фильтровали через флоризил (слой 40 мл) и промывали  $\text{EtOAc}$ . Растворитель концентрировали в вакууме и полученный темный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (градиент 0-100% петролейный эфир/ $\text{EtOAc}$ ) с получением 230 мг (32%-ный выход) 6b, в виде твердого вещества беловато-розового цвета.

ЖХМС:  $R_t=4,7$  мин,  $\text{ES}^+$  573.

Получение гидрохлорида N-(азетидин-3-ил)-2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (6с).

Суспензию трет-бутил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азетидин-1-карбоксилата, 6b, (0,23 г, 0,40 ммоль) в метаноле (10 мл) обрабатывали смесью 4н. HCl/диоксан (5 мл, 20 ммоль), затем нагревали при температуре 80°C в течение 30 мин. Растворитель удаляли и остаток сушили в вакууме с получением 240 мг твердого продукта, который использовали без очистки.

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин,  $ES^+$  473.

Получение (S)-тетрагидрофуран-3-ил 3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азетидин-1-карбоксилата (422).

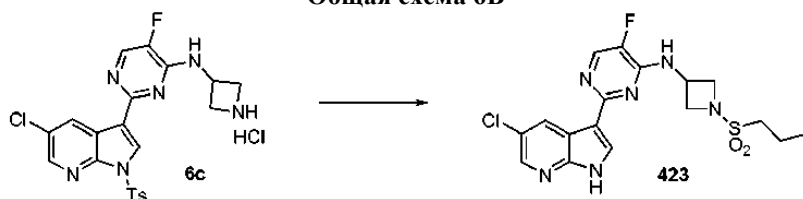
Суспензию гидрохлорида N-(азетидин-3-ил)-2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин, 6с, (0,06 г, 0,11 ммоль) в ТГФ (1 мл) обрабатывали  $^iPr_2NEt$  (0,30 мл, 1,70 ммоль), затем добавляли твердый (S)-2,5-диоксопирролидин-1-илтетрагидрофуран-3-илкарбонат (0,03 г, 0,11 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем гасили с помощью 200 мкл морфолина и упаривали досуха с получением (S)-тетрагидрофуран-3-ил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азетидин-1-карбоксилата, 6d, который использовали без очистки.

ЖХМС  $R_t=3,8$  мин,  $ES^+$  588.

(S)-Тетрагидрофуран-3-ил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азетидин-1-карбоксилат, 6d, растворяли в метаноле (2 мл) и затем обрабатывали смесью 25% метоксид натрия/метанол (0,5 мл) и нагревали при температуре 60°C в запаянной пробирке. Анализ ЖХМС показывал полное завершение реакции спустя 10 мин. Полученный раствор гасили насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$  (0,5 мл), затем упаривали досуха и остаток растворяли в ДМСО и очищали с помощью обращенно фазовой ВЭЖХ (буфер на основе формиата аммония) с получением 25,9 мг (55%-ный выход) желаемого продукта, 422, в виде твердого вещества.

ЖХМС  $R_t=1,8$  мин,  $ES^+$  433.

#### Общая схема 6В

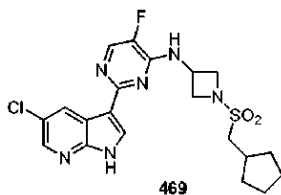


Получение 2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(1-(пропилсульфонил)-азетидин-3-ил)пиримидин-4-амин (423).

В перемешиваемую суспензию гидрохлорида N-(азетидин-3-ил)-2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин, 6с, (0,055 г, 0,110 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли  $^iPr_2NEt$  (0,300 мл, 1,720 ммоль), затем пропан-1-сульфонилхлорид (0,012 мл, 0,108 ммоль). Полученный гомогенный раствор смеси светло-желтого цвета нагревали при температуре 50°C в течение 1 ч, за это время реакция полностью завершалась, как показывал анализ ЖХМС. Добавляли морфолин (0,20 мл) и раствор упаривали досуха. Полученный остаток растворяли в метаноле (2 мл), затем обрабатывали смесью 25% метоксид натрия/метанол (0,5 мл) и нагревали при температуре 60°C в запаянной пробирке в течение 10 мин. Полученный раствор гасили насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$  (0,5 мл), затем упаривали досуха. Полученный остаток растворяли в ДМСО и очищали с помощью обращенно фазовой ВЭЖХ (буфер на основе формиата аммония) с получением 19,8 мг (43%-ный выход) желаемого продукта, 423, в виде твердого вещества.

ЖХМС  $R_t=2,6$  мин,  $ES^+$  425.

Другие аналоги, которые могут быть получены способом, подобным способу получения соединения 423.

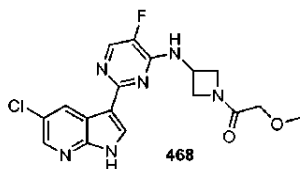


Получение 2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-N-(1-(циклопентилметилсульфонил)-азетидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (469).

В перемешиваемый раствор гидрохлорида N-(азетидин-3-ил)-2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин, 6с, (0,03 г, 0,06 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли  $^iPr_2NEt$  (0,33 мкл, 1,90 ммоль), затем циклопентилметансульфонилхлорид (0,01 г, 0,06 ммоль).

Полученную смесь перемешивали 30 мин при комнатной температуре, за это время реакция полностью завершалась, как показывал анализ ЖХМС. Добавляли морфолин (0,20 мл) и раствор упаривали досуха. Полученный остаток растворяли в метаноле (2 мл), затем обрабатывали смесью 25% метоксид натрия/метанол (0,5 мл) и нагревали при температуре 60°C в запаянной пробирке в течение 10 мин. Раствор гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,5 мл), затем упаривали досуха. Полученный остаток растворяли в ДМСО и очищали с помощью обращенно фазовой ВЭЖХ (буфер на основе формиата аммония) с получением 27,4 мг (88%-ный выход) желаемого продукта, 469, в виде твердого вещества.

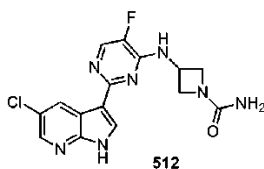
ЖХМС  $R_t=3,1$  мин,  $\text{ES}^+$  465.



Получение 1-(3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-азетидин-1-ил)-2-метоксиэтанона (468).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 469, используя метоксиацетилхлорид, получали 11,7 мг (51%-ный выход) 468, в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХМС  $R_t=1,6$  мин,  $\text{ES}^+$  390.

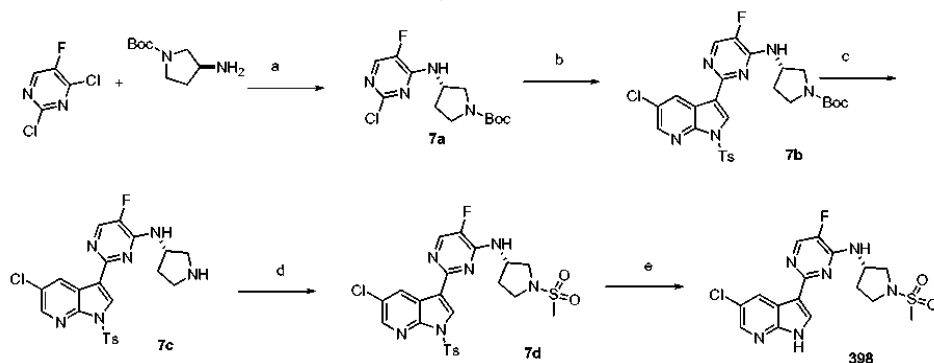


Получение 3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азетидин-1-карбоксамид (512).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 469, используя 61 мг (0,11 ммоль) бс и изоцианатотриметилсилан (15,14 мкл, 0,11 ммоль), получали 87 мг (79%-ный выход) 512, в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин,  $\text{ES}^+$  362.

#### Общая схема 7



(a) 2,4-дихлор-5-фторпиримидин,  $\text{Pr}_2\text{NEt}$ , ТГФ; (b) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 2 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , 90°C; (c) 4н.  $\text{HCl}$ /диоксан,  $\text{MeOH}$ , 80°C; (d) метансульфонилхлорид,  $\text{Pr}_2\text{NEt}$ , ТГФ,  $R_t$ ; (e) 25%  $\text{NaOMe/MeOH}$  или 1 М  $\text{LiOH}$ , 150°C, микроволновое излучение, 10 мин.

Получение (S)-трет-бутил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (7a).

В смесь 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (1,75 г, 10,48 ммоль) и  $\text{Pr}_2\text{NEt}$  (3,27 мл, 18,78 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли трет-бутил (3S)-3-аминопирролидин-1-карбоксилат (1,83 мл, 10,48 ммоль) в ТГФ (2 мл). Полученный раствор оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали досуха, разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением 3,41 г 7a, в виде пенистого твердого вещества белого цвета.

ЖХМС  $R_t=3,0$  мин,  $\text{ES}^+$  317.

Получение (S)-трет-бутил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (7b).

Раствор 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-б]пиридина (2,41 г, 5,60 ммоль) и трет-бутил (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата, 7a, (1,69 г, 5,30 ммоль) в DME (34 мл) и 2 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (8,5 мл) дегазировали с помощью азота (5 мин), затем обрабатывали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,31 г, 0,27 ммоль), затем нагревали при температуре 90°C в течение ночи. Полученный темный раствор фильтровали через флоризил, промывали  $\text{EtOAc}$ , затем кон-

центрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле градиентом (0-100%) петролейный эфир:EtOAc. Удаление растворителя при пониженном давлении дает 1,33 г (42%-ный выход) твердого вещества белого цвета после вакуумной сушки.

ЖХМС  $R_t=4,4$  мин,  $ES^+$  588.

Получение 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фтор-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиримидин-4-амин (7с).

Раствор трет-бутил (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]пирролидин-1-карбоксилата, 7b, (1,33 г, 2,27 ммоль) в ТГФ (25 мл) обрабатывали хлористым водородом (12 мл 4 М раствора в диоксане, 48,00 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь затем нагревали при температуре 90°C до тех пор, когда ЖХМС показывала завершение реакции. Смесь концентрировали досуха, затем сушили в вакууме с получением 1,04 г (88%-ный выход) 7с, в виде твердого вещества рыжевато-коричневого цвета.

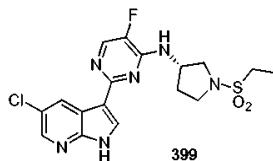
ЖХМС  $R_t=2,3$  мин,  $ES^+$  487.

Получение (S)-2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(1-(метилсульфонил)-пирролидин-3-ил)пиримидин-4-амин (398).

В перемешиваемую суспензию гидрохлорида 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фтор-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиримидин-4-амин, 7с, (0,05 г, 0,10 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли  $^1Pr_2NEt$  (0,10 мл, 0,57 ммоль), затем метансульфонилхлорид (0,04 мл, 0,57 ммоль). Полученную гомогенную смесь светло-желтого цвета нагревали при температуре 50°C в течение 1 ч, за это время реакция полностью завершалась, как показывал анализ ЖХМС. Добавляли морфолин (0,20 мл) и раствор упаривали досуха. Полученный остаток растворяли в метаноле (2 мл), затем обрабатывали смесью 25% метоксид натрия/метанол (0,5 мл) и нагревали при температуре 60°C в запаянной пробирке до тех пор, когда ЖХМС показывала завершение реакции. Полученный раствор гасили насыщенным водным раствором  $NH_4Cl$  (0,5 мл), затем упаривали досуха. Остаток растворяли в ДМСО и очищали с помощью обращенно фазовой ВЭЖХ (буфер на основе формиата аммония) с получением 15,8 мг (37%-ный выход) 398, в виде твердого вещества.

ЖХМС  $R_t=1,7$  мин,  $ES^+$  411.

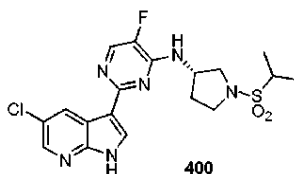
Другие аналоги, которые могут быть получены способом, подобным способу получения соединения 398:



Получение (S)-2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(1-(этилсульфонил)пирролидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (399).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя 50 мг (0,10 ммоль) 7с и этансульфонилхлорид (54 мкл, 0,57 ммоль), получали 21,7 мг (49%-ный выход) 399, в виде твердого вещества.

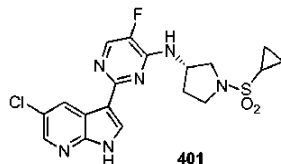
ЖХМС  $R_t=1,8$  мин,  $ES^+$  425.



Получение (S)-2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(1-(изопропилсульфонил)-пирролидин-3-ил)пиримидин-4-амин (400).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя 2-пропансульфонилхлорид (82 мг, 0,57 ммоль), получали 17,9 мг (39%-ный выход) 400, в виде твердого вещества.

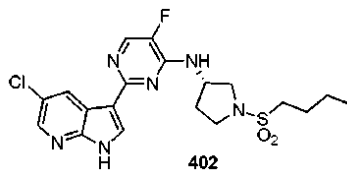
ЖХМС  $R_t=1,9$  мин,  $ES^+$  439.



Получение (S)-2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(1-(циклопропилсульфонил)-пирролидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (401).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя циклопропансульфонилхлорид (81 мг, 0,57 ммоль), получали 17,1 мг (37%-ный выход) 401, в виде твердого вещества.

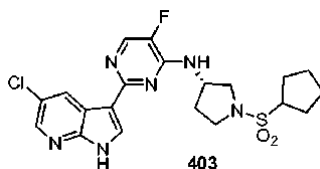
ЖХМС  $R_t=1,9$  мин,  $ES^+$  437.



Получение (S)-N-(1-(бутилсульфонил)пирролидин-3-ил)-2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (402).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя 1-бутансульфонилхлорид (90 мг, 0,57 ммоль), получали 21 мг (45%-ный выход) 402, в виде твердого вещества.

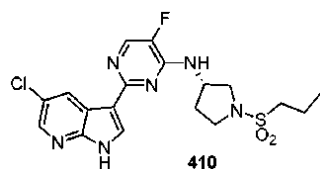
ЖХМС  $R_t=2,1$  мин,  $ES^+$  453.



Получение (S)-2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(1-(циклопентилсульфонил)-пирролидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (403).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя цикlopentan-сульфонилхлорид (97 мг, 0,57 ммоль), получали 9,7 мг (20%-ный выход) 403, в виде твердого вещества.

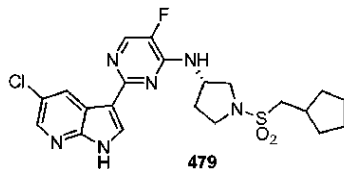
ЖХМС  $R_t=2,1$  мин,  $ES^+$  465.



Получение (S)-2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(1-(пропилсульфонил)-пирролидин-3-ил)пиримидин-4-амина (410).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя пропилсульфонилхлорид (20 мг, 0,14 ммоль), получали 15,5 мг (36%-ный выход) 410, в виде твердого вещества.

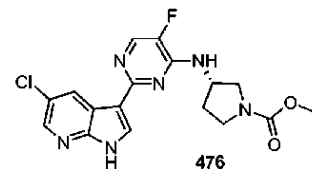
ЖХМС  $R_t=2,0$  мин,  $ES^+$  439.



Получение (S)-2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-N-(1-(циклопентилметилсульфонил)-пирролидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амина (479).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя цикlopentилметилсульфонилхлорид (30 мг, 0,16 ммоль), получали 26,7 мг (58%-ный выход) 479, в виде твердого вещества.

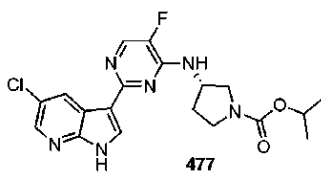
ЖХМС  $R_t=2,3$  мин,  $ES^+$  479.



Получение (S)-метил 3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (476).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя метилхлорформат (20 мг, 0,21 ммоль), получали 13,6 мг (52%-ный выход) 476, после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ в виде соли трифторуксусной кислоты.

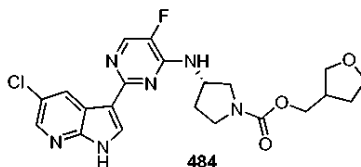
ЖХМС (буфер на основе формиата аммония)  $R_t=2,6$  мин,  $ES^+$  391.



Получение (S)-изопропил 3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (477).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 476, используя изопропил-хлорформиат (20 мг, 0,21 ммоль), получали 11,3 мг (42%-ный выход) 477, после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ, в виде соли трифторуксусной кислоты.

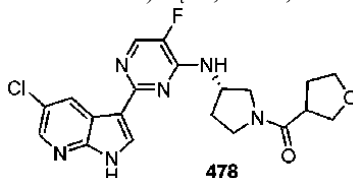
ЖХМС (буфер на основе формиата аммония)  $R_t=2,0$  мин,  $ES^+$  419.



Получение (3S)-(тетрагидрофуран-3-ил)метил 3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (484).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя 2,5-диоксопирролидин-1-ил (тетрагидрофуран-3-ил)метилкарбонат (0,023 г, 0,096 ммоль), получали 5,7 мг (10%-ный выход) 484, после очистки с помощью препаративной ВЭЖХ в виде соли трифторуксусной кислоты.

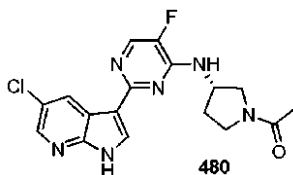
ЖХМС (буфер на основе формиата аммония)  $R_t=2,6$  мин,  $ES^+$  461.



Получение ((S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-пирролидин-1-ил)(тетрагидрофуран-3-ил)метанона (478).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя тетрагидрофуран-3-карбоновую кислоту (35 мг, 0,30 ммоль), получали 22,2 мг (52%-ный выход) 478, в виде твердого вещества.

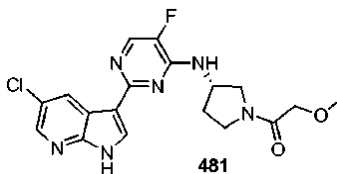
ЖХМС (ТФУ буфер)  $R_t=1,6$  мин,  $ES^+$  431.



Получение (S)-1-(3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-пирролидин-1-ил)этанона (480).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя ацетилхлорид (45 мкл, 0,64 ммоль), получали 4,2 мг (18%-ный выход) 480, в виде твердого вещества.

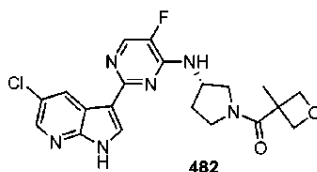
ЖХМС (ТФУ буфер)  $R_t=1,6$  мин,  $ES^+$  375.



Получение (S)-1-(3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-пирролидин-1-ил)-2-метоксиэтанона (481).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя метоксиацетилхлорид (50 мг, 0,46 ммоль), получали 8,6 мг (33%-ный выход) 481, в виде твердого вещества.

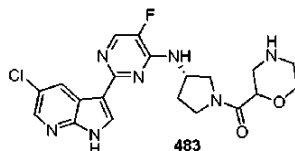
ЖХМС (ТФУ буфер)  $R_t=1,6$  мин,  $ES^+$  405.



Получение (S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-пирролидин-1-ил(3-метилоксетан-3-ил)метанона (482).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя 3-метилоксетан-3-карбоновую кислоту (15 мг, 0,13 ммоль), получали 17,7 мг (42%-ный выход) 482, в виде твердого вещества.

ЖХМС (ТФУ буфер)  $R_t=1,6$  мин,  $ES^+$  431.



Получение ((S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-пирролидин-1-ил)(морфолин-2-ил)метанона (483).

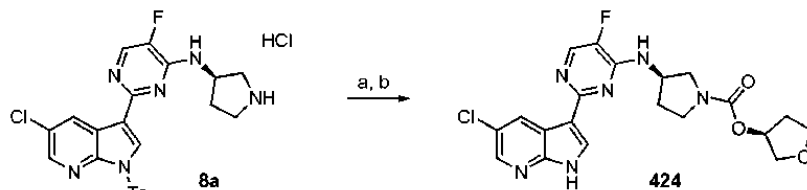
В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя морфолин-2-карбоновую кислоту (25 мг, 0,11 ммоль), получали 3,6 мг (8%-ный выход) 483 в виде твердого вещества.

ЖХМС (ТФУ буфер):  $R_t$  1,4 мин,  $ES^+$  446.

Используя способ, эквивалентный тому, который описан для получения соединения 7с, могут быть получены другие энантимеры (8а).

Аналоги, которые могут быть получены из соединения 8а.

#### Общая схема 8

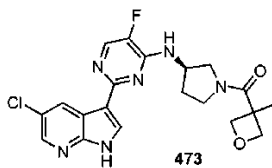


(a) (S)-2,5-Диоксопирролидин-1-илтетрагидрофуран-3-илкарбонат,  $iPr_2NEt$ , ТГФ,  $R_t$ ; (b) 25% NaOMe/MeOH или 1 M LiOH, 150°C, микроволновое излучение, 10 мин.

Получение (R)-((S)-тетрагидрофуран-3-ил) 3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (424).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя (R)-трет-бутил 3-аминопирролидин-1-карбоксилат и (S)-2,5-диоксопирролидин-1-илтетрагидрофуран-3-илкарбонат, получали 19,8 мг (47%-ный выход) 424 в виде твердого вещества.

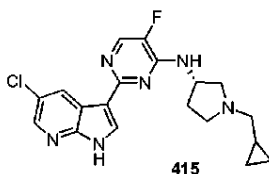
ЖХМС (ТФУ буфер)  $R_t=1,8$  мин,  $ES^+$  447.



Получение (R)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-пирролидин-1-ил(3-метилоксетан-3-ил)метанона (473).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 482, используя гидрохлорид (R)-2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(пирролидин-3-ил)пиримидин-4-амин, 8а, и 3-метилоксетан-3-карбоновую кислоту (50 мг, 0,46 ммоль), получали 18,6 мг (44%-ный выход) 473, в виде твердого вещества.

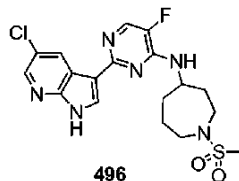
ЖХМС (ТФУ буфер)  $R_t=1,6$  мин,  $ES^+$  431.



Получение (S)-2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-N-(1-(циклопропилметил)пирролидин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (415).

Раствор гидрохлорида (S)-2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(пирролидин-3-ил)пиримидин-4-амин, 7с, (0,05 г, 0,10 ммоль) в метаноле (3 мл) обрабатывали циклопропанкарбоксальдегидом (0,30 ммоль), цианоборгидридом натрия (0,30 ммоль) и ацетатом калия (0,04 г, 0,30 ммоль), затем перемешивали при температуре 60°C до завершения реакции. После обработки водой получали масло, которое растворяли в метаноле (2 мл), затем обрабатывали смесью 25% метоксид натрия/метанол (0,5 мл) и нагревали при температуре 60°C в запаянной пробирке. Анализ ЖХМС показывал полное завершение реакции. Полученный раствор гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,5 мл), затем упаривали досуха и остаток растворяли в ДМСО и очищали с помощью обращенно фазовой ВЭЖХ (буфер на основе формиата аммония) с получением 6,2 мг (17%-ный выход) 415 в виде твердого вещества.

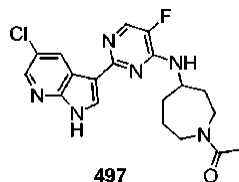
ЖХМС  $R_t=1,5$  мин,  $\text{ES}^+$  387.



Получение N-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1-(метилсульфонил)азепан-4-амин (496).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя метансульфонилхлорид, получали желаемый продукт, 496, в виде твердого вещества.

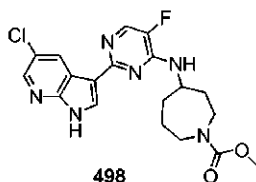
ЖХМС  $R_t=1,8$  мин,  $\text{ES}^+$  439.



Получение 1-(4-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азепан-1-ил)этанона (497).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя ацетилхлорид, получали желаемый продукт, 497, в виде твердого вещества.

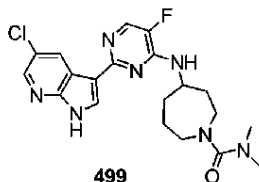
ЖХМС  $R_t=1,7$  мин,  $\text{ES}^+$  403.



Получение метил 4-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-азепан-1-карбоксилата (498).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя метилхлорформиат, получали желаемый продукт, 498, в виде твердого вещества.

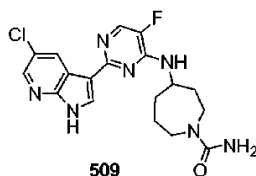
ЖХМС  $R_t=1,9$  мин,  $\text{ES}^+$  419.



Получение 4-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-N,N-диметилазепан-1-карбоксамида (499).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя диметилкарбамоилхлорид, получали желаемый продукт, 499, в виде твердого вещества.

ЖХМС  $R_t=1,8$  мин,  $\text{ES}^+$  432.

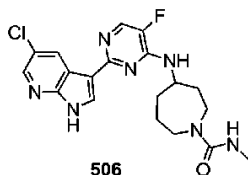


509

Получение 4-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азепан-1-карбоксамида (509).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя триметилсилилозианат, получали желаемый продукт, 509, в виде твердого вещества.

ЖХМС  $R_t=1,6$  мин,  $ES^+$  404.



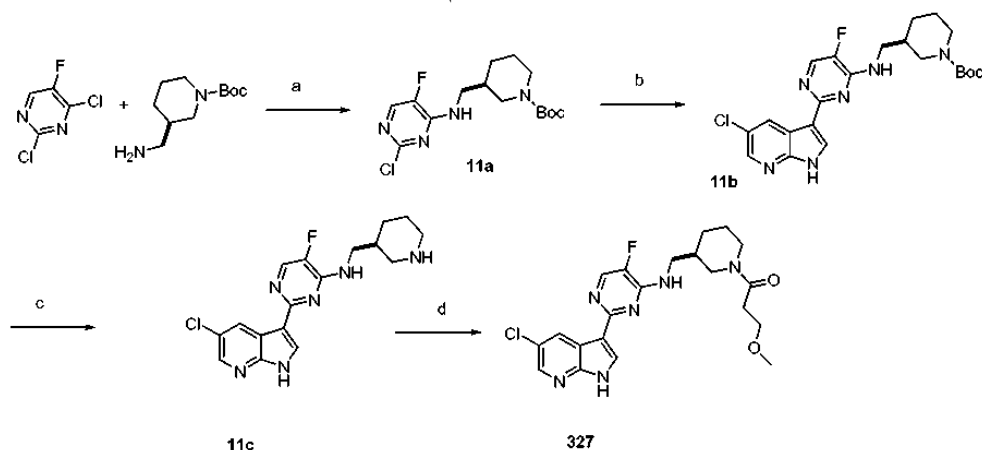
506

Получение 4-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-N-метилазепан-1-карбоксамида (506).

В соответствии со способом, описанным для получения соединения 398, используя метилизоцианат, получали желаемый продукт, 506, в виде гидрохлоридной соли после обработки смесью HCl/диоксан.

ЖХМС  $R_t=2,1$  мин,  $ES^+$  418.

#### Общая схема 11



11c

327

(a)  $iPr_2NEt$ , ТГФ; (b) 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-б]пиридин,  $Pd(Ph_3P)_4$ ,  $Na_2CO_3$ , DME,  $130^\circ C$ ; (c) HCl/диоксан,  $CH_2Cl_2$ ; (d) 3-метоксипропаноилхлорид,  $iPr_2NEt$ ,  $CH_2Cl_2$ /ДМФ.

Получение (R)-трет-бутил 3-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (11a).

К раствору 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (0,43 г, 2,59 ммоль) и (R)-трет-бутил 3-(аминометил)пиперидин-1-карбоксилата (0,56 г, 2,59 ммоль) в ТГФ (50 мл) добавляли  $iPr_2NEt$  (0,45 мл, 2,59 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре  $80^\circ C$  в течение 8 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (5-30% EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта, 11a.

ЖХМС (M+1): 345,1.

Получение (R)-трет-бутил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилата (11b).

В дегазированный раствор 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-б]пиридина (0,71 г, 1,65 ммоль), (R)-трет-бутил 3-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилата, 11a, (1,19 г, 3,60 ммоль) и водного  $K_2CO_3$  (2,48 мл 2 М раствора, 4,97 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли бис-(три-трет-бутилфосфин)палладий(0) (0,17 г, 0,33 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение дополнительных 15 мин. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, концентрировали в вакууме и полученный сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (10-80% EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта, 11b.

ЖХМС (M+1): 461,4, (M-1): 460,7.

Получение 2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(пиперидин-3-илметил)пиримидин-4-амина (11c).

К раствору (R)-трет-бутил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилата, 11b, (0,13 г, 2,8 ммоль) в смеси 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавляли 0,7 мл смеси 4н. раствор HCl/диоксан. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученный осадок фильтровали и использовали без дополнительной очистки.

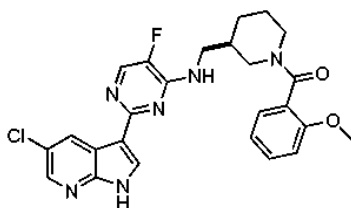
ЖХМС (M+1): 361,1-

Получение (R)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-она (327).

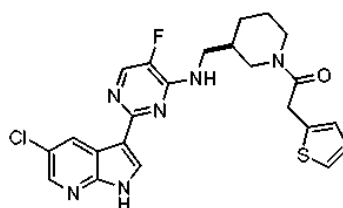
К раствору 2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(пиперидин-3-илметил)пиримидин-4-амин, 11с, (0,04 г, 0,11 ммоль) в смеси 10:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ДМФ (1 мл) добавляли <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,058 мл, 0,33 ммоль) и 3-метоксипропаноилхлорид (0,02 г, 0,17 ммоль). Через 12 ч растворитель концентрировали в вакууме и полученный сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ-H<sub>2</sub>O/ацетонитрил) с получением желаемого продукта, 327.

ЖХМС (M+1): 447,3.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение 327.



113



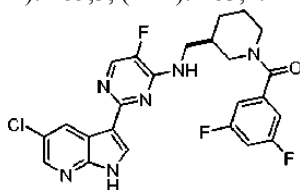
104

(R)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)(2-метоксифенил)метанон (113).

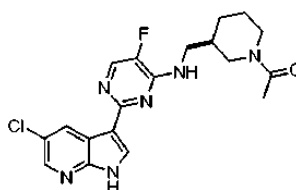
ЖХМС R<sub>t</sub>=2,9 (M+1): 479,4, (M-1): 477,6.

(R)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-2-(тиофен-2-ил)этанон (104).

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,8 (M+1): 485,3, (M-1): 483,4.



108



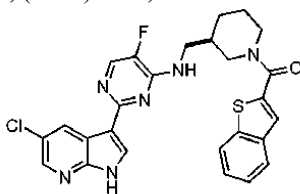
111

(R)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)(3,5-дифторфенил)метанон (108).

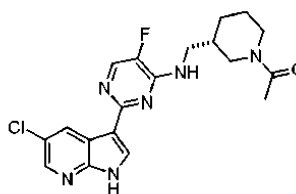
ЖХМС R<sub>t</sub>=2,1 мин, (M+1): 501,3.

(R)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)этанон (111).

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,5 мин, (M+1): 403,4.



107



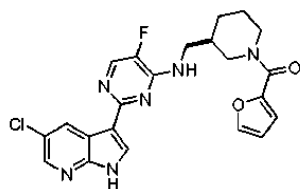
37

(R)-Бензо[*b*]тиофен-2-ил(3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)метанон (107).

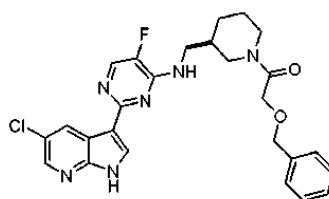
ЖХМС R<sub>t</sub>=3,2 мин, (M+1): 521,3.

(S)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)этанон (37).

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,5 мин, (M+1): 403,3.



102



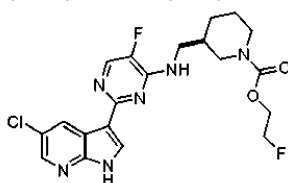
106

(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил(фуран-2-ил)метанон (102).

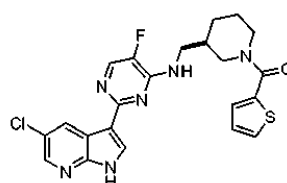
ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 455,3, (M-1): 453,3.

(R)-2-(Бензилокси)-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)этанон (106).

ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+1): 509,3, (M-1): 507,5.



126



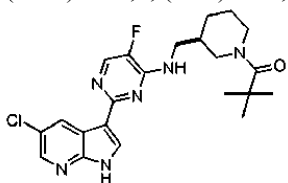
97

(R)-2-Фторэтил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-метил)пиперидин-1-карбоксилат (126).

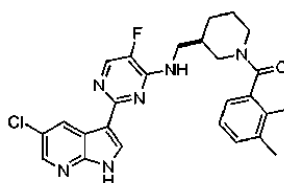
ЖХМС  $R_t=2,1$  мин, (M+1): 451,4.

(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил(тиофен-2-ил)метанон (97).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 471,2, (M-1): 469,6.



105



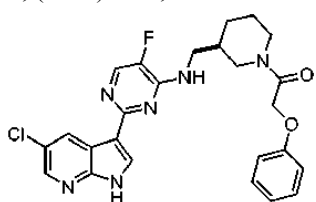
157

(R)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-2,2-диметилпропан-1-он (105).

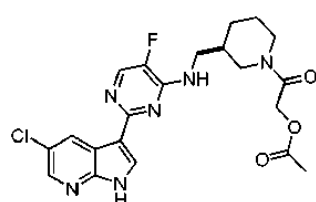
ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+1): 445,3, (M-1): 443,4.

(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил(2,3-диметилфенил)метанон (157).

ЖХМС  $R_t=2,0$  мин, (M+1): 493,1.



94



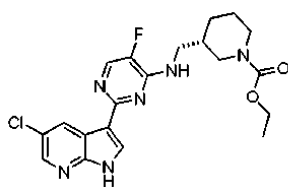
110

(R)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-2-феноксиэтанон (94).

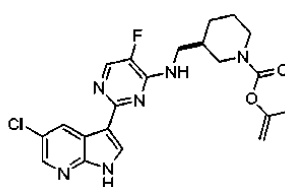
ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 495,3, (M-1): 493,5.

(R)-2-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-2-оксоэтилэтанонат (110).

ЖХМС  $R_t=2,5$  мин, (M+1): 461,3, (M-1): 459,4.



33



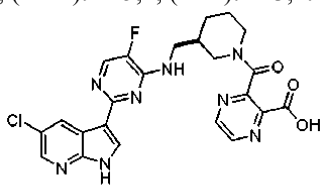
74

(S)-Этил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбоксилат (33).

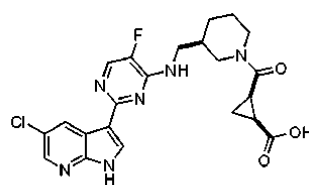
ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+1): 433,3, (M-1): 431,4.

(R)-Проп-1-ен-2-ил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-метил)пиперидин-1-карбоксилат (74).

ЖХМС  $R_t=3,1$  мин, (M+1): 445,2, (M-1): 443,4.



82



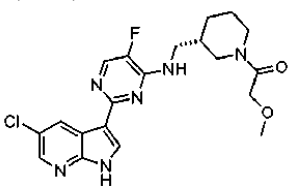
83

(R)-3-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбонил)пиразин-2-карбоновая кислота (82).

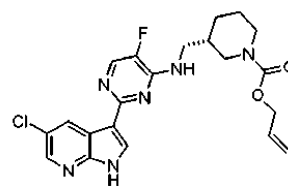
ЖХМС  $R_t=1,6$  мин, (M+1): 511,3.

(1S,2R)-2-((R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбонил)циклопропанкарбоновая кислота (83).

ЖХМС  $R_t=1,6$  мин, (M+1): 473,4.



45



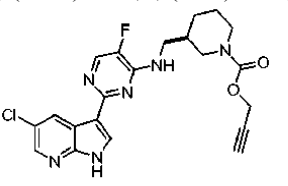
17

(S)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтанон (45).

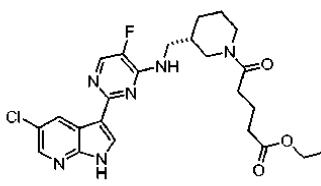
ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 433,3, (M-1): 431,4.

(S)-Аллил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбоксилат (17).

ЖХМС  $R_t=3,1$  мин, (M+1): 445,3, (M-1): 443,4.



122



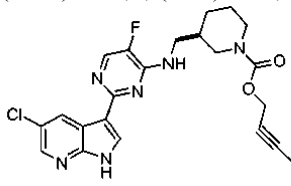
19

(R)-Проп-2-инил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-метил)пиперидин-1-карбоксилат (122).

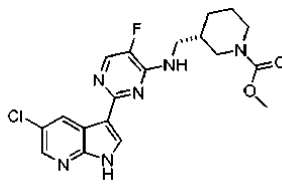
ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 443,3, (M-1): 441,5.

(S)-Этил 5-(3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-5-оксопентаноат (19).

ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+1): 503,4, (M-1): 501,5.



127



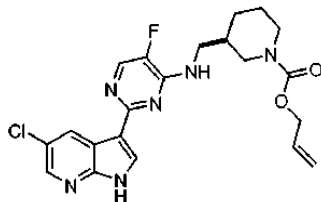
23

(R)-Бут-2-инил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-метил)пиперидин-1-карбоксилат (127).

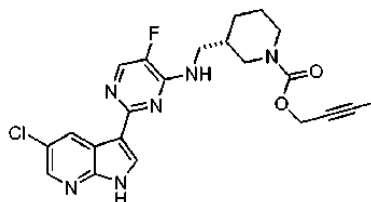
ЖХМС  $R_t=3,1$  (M+1): 457,3, (M-1): 455,6.

(S)-Метил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбоксилат (23).

ЖХМС  $R_t=2,8$  (M+1): 419,3, (M-1): 417,3.



119



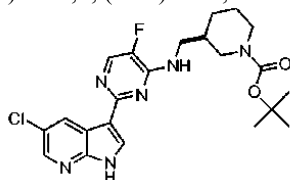
30

(R)-Аллил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбоксилат (119).

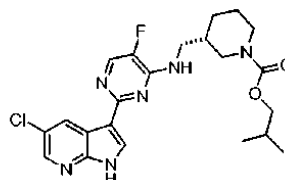
ЖХМС  $R_t=3,1$  (M+1): 445,4, (M-1): 443,5.

(S)-Бут-2-инил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбоксилат (30).

ЖХМС  $R_t=3,1$  (M+1): 457,3, (M-1): 455,6.



15



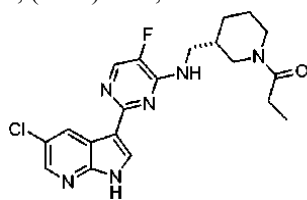
28

(R)-трет-Бутил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбоксилат (15).

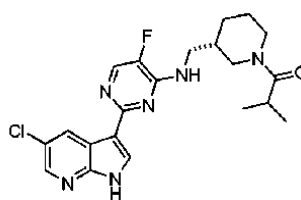
ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 461,3.

(S)-Изобутил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбоксилат (28).

ЖХМС  $R_t=3,3$  мин, (M+1): 461,4.



32



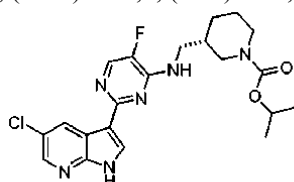
34

(S)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)пропан-1-он (32).

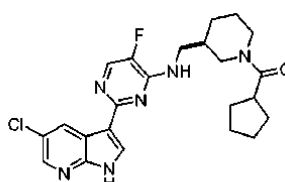
ЖХМС  $R_t=1,9$  мин, (M+1): 417,2.

(S)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-он (34).

ЖХМС  $R_t=3,2$  мин, (M+1): 447,4, (M-1): 445,5.



35



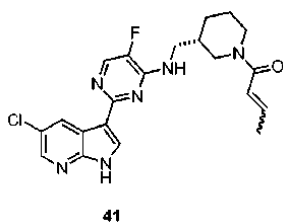
99

(S)-Изопропил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбоксилат (35).

ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+1): 447,3, (M-1): 445,4.

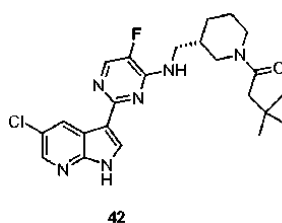
(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)(циклопентил)метанон (99).

ЖХМС  $R_t=3,1$  мин, (M+1): 457,3, (M-1): 455,4.



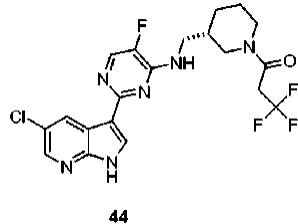
(S)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)бут-2-ен-1-он (41).

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 429,3, (M-1): 427,4.



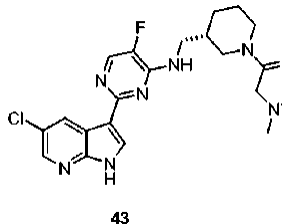
(S)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-3,3-диметилбутан-1-он (42).

ЖХМС  $R_t=3,1$  мин, (M+1): 459,3, (M-1): 457,4.



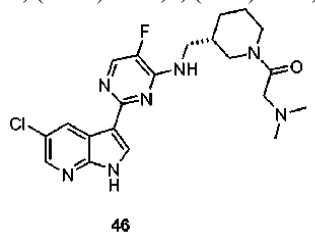
(S)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-он (44).

ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+1): 471,3, (M-1): 469,4.



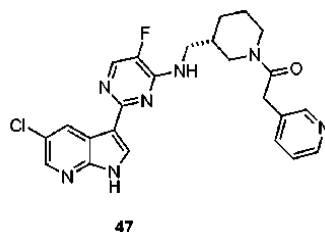
(S)-2-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-N,N,N-триметил-2-оксоэтанаминий (43).

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 460,3, (M-1): 458,5.



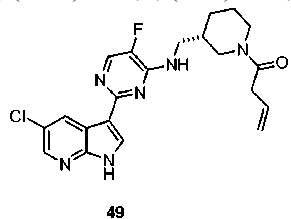
(S)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этанон (46).

ЖХМС  $R_t=2,2$  мин, (M+1): 446,4, (M-1): 444,5.



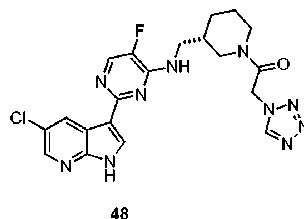
(S)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанон (47).

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 480,3, (M-1): 478,6.



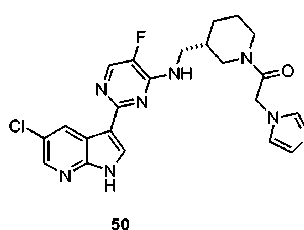
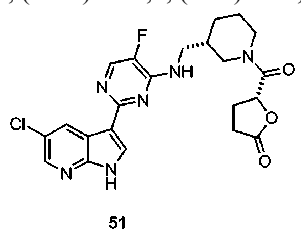
(S)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)бут-3-ен-1-он (49).

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 429,3, (M-1): 427,4.



(S)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-2-(1Н-тетразол-1-ил)этанон (48).

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 471,3, (M-1): 469,4.

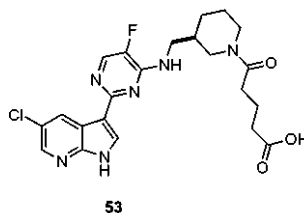
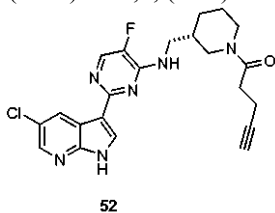


(R)-5-((S)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбонил)дигидрофуран-2(3Н)-он (51).

ЖХМС  $R_t=1,7$  мин, (M+1): 472,9.

(S)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-2-(1Н-имидазол-1-ил)этанон (50).

ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, (M+1): 469,3, (M-1): 467,4.

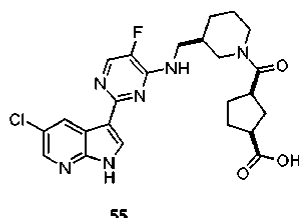
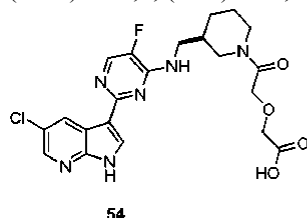


(S)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)пент-4-ин-1-он (52).

ЖХМС  $R_t=1,9$  мин, (M+1): 441,3.

(R)-5-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-5-оксопентановая кислота (53).

ЖХМС  $R_t=1,8$  мин, (M+1): 475,3, (M-1): 473,4.

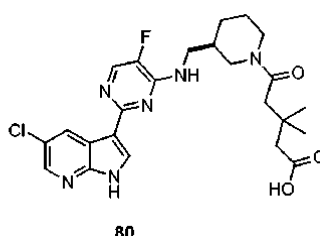
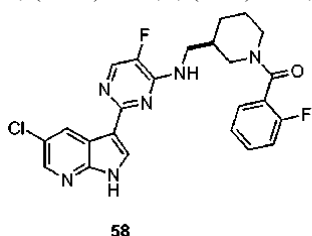


(R)-2-(2-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-2-оксоэтокси)этановой кислоты (54).

ЖХМС  $R_t=1,7$  мин, (M+1): 477,3, (M-1): 475,4.

(1S,3R)-3-((R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбонил)циклопентанкарбоновая кислота (55).

ЖХМС  $R_t=2,5$  мин, (M+1): 501,3, (M-1): 499,6.

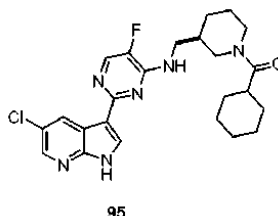
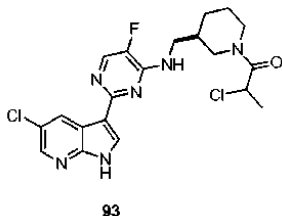


(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил(2-фторфенил)метанон (58).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 483,3, (M-1): 481,5.

(R)-5-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-3,3-диметил-5-оксопентановая кислота (80).

ЖХМС  $R_t=1,9$  мин, (M+1): 503,3.

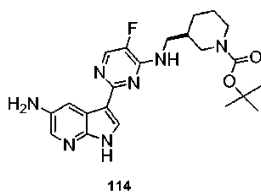


2-Хлор-1-((R)-3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)пропан-1-он (93).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 451,2, (M-1): 449,4.

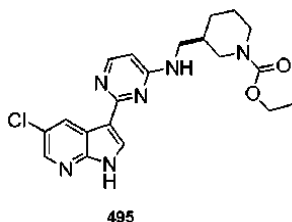
(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил(циклогексил)метанон (95).

ЖХМС  $R_t=3,2$  мин, (M+1): 471,3, (M-1): 449,4.

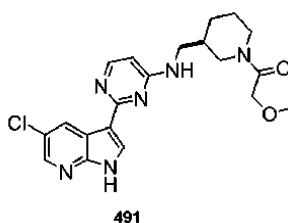


(R)-трет-Бутил 3-((2-(5-амино-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-метил)пиперидин-1-карбоксилат (114).

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 461,3.



495



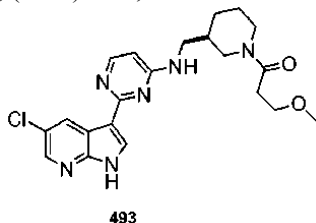
491

(R)-Этил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (495).

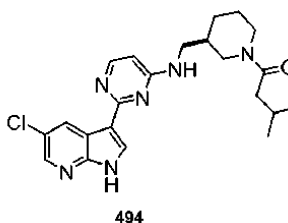
ЖХМС  $R_t=1,7$  мин, (M+1): 385,4.

(R)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтанон (491).

ЖХМС  $R_t=1,7$  мин, (M+1): 415,4.



493



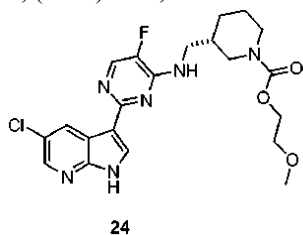
494

(R)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-он (493).

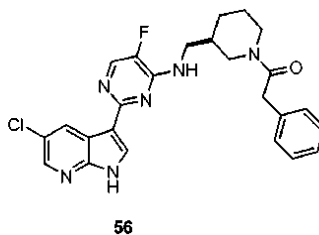
ЖХМС  $R_t=1,7$  мин, (M+1): 429,5.

(R)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он (494).

ЖХМС  $R_t=1,9$  мин, (M+1): 427,5.



24



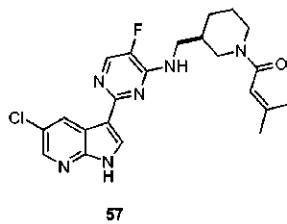
56

(S)-2-Метоксиэтил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-метил)пиперидин-1-карбоксилат (24).

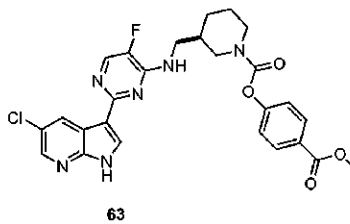
ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+1): 463,2, (M-1): 461,3.

(R)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-2-фенилэтанон (56).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 479,3, (M-1): 477,4.



57



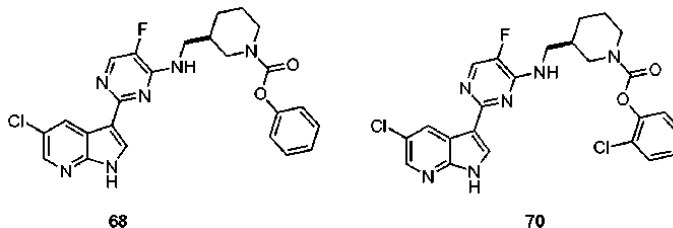
63

(R)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-3-метилбут-2-ен-1-он (57).

ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+1): 443,3, (M-1): 441,4.

(R)-4-(Метоксикарбонил)фенил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (63).

ЖХМС  $R_t=3,2$  (M+1): 539,3, (M-1): 537,4.

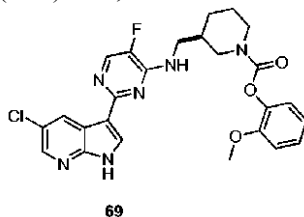


(R)-Фенил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (68).

ЖХМС  $R_t=3,2$  мин, (M+1): 481,4, (M-1): 479,4.

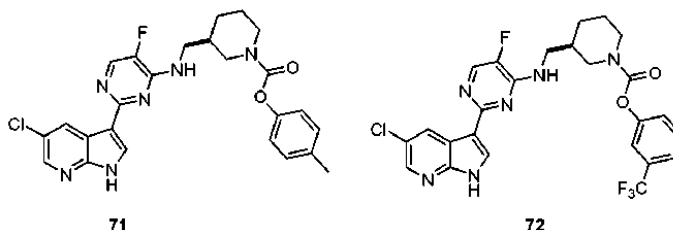
(R)-2-Хлорфенил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (70).

ЖХМС  $R_t=3,3$  мин, (M+1): 515,3, (M-1): 513,3.



(R)-2-Метоксифенил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (69).

ЖХМС  $R_t=3,2$  мин, (M+1): 511,3.

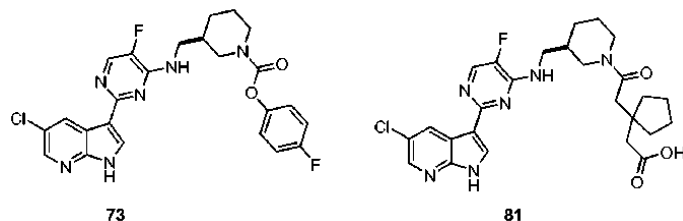


(R)-*p*-Толил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (71).

ЖХМС  $R_t=3,4$  мин, (M+1): 495,3, (M-1): 493,4.

(R)-3-(Трифторметил)фенил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (72).

ЖХМС  $R_t=3,5$  мин, (M+1): 549,3, (M-1): 547,4.

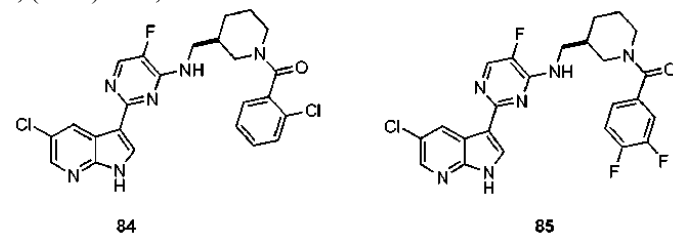


(R)-4-Фторфенил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (73).

ЖХМС  $R_t=3,3$  мин, (M+1): 499,3, (M-1): 497,4.

(R)-2-(1-(2-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-оксоэтил)циклопентил)этановая кислота (81).

ЖХМС  $R_t=2,0$  мин, (M+1): 529,3.

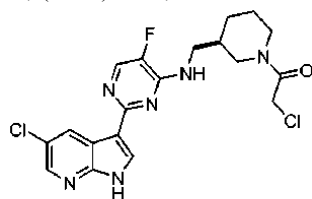


(R)-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)(2-хлорфенил)метанон (84).

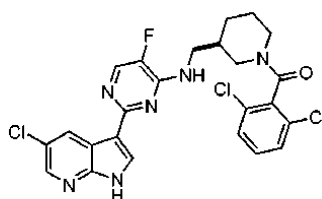
ЖХМС  $R_t=2,0$  мин, (M+1): 499,4.

(R)-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)(3,4-дифторфенил)метанон (85).

ЖХМС  $R_t=2,1$  мин, (M+1): 501,3.



92



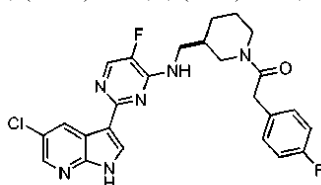
96

(R)-2-Хлор-1-(3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)этанон (92).

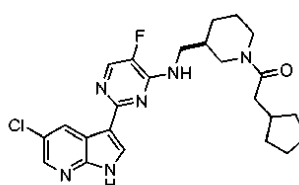
ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 437,2, (M-1): 435,3.

(R)-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)(2,6-дихлорфенил)метанон (96).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 535,2, (M-1): 533,2.



98



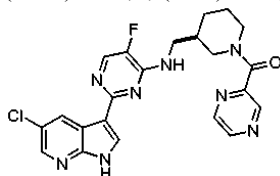
100

(R)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-2-(4-фторфенил)этанон (98).

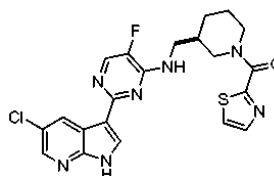
ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 497,3, (M-1): 495,4.

(R)-1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-2-циклопентилэтанон (100).

ЖХМС  $R_t=3,1$  мин, (M+1): 471,3, (M-1): 469,5.



111



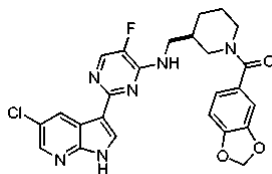
186

(R)-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)(пиразин-2-ил)метанон (111).

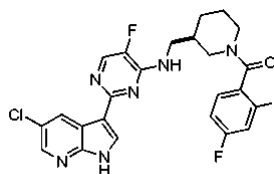
ЖХМС  $R_t=2,5$  мин, (M+1): 467,2, (M-1): 465,4.

(R)-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)(фуран-2-ил)метанон (186).

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 455,3, (M-1): 453,3.



103



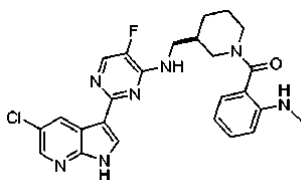
152

(R)-Бензо[d][1,3]диоксол-5-ил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин 1-ил)метанон (103).

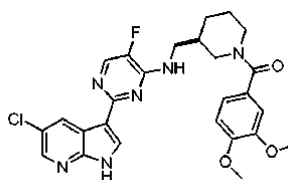
ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+1): 509,3, (M-1): 507,5.

(R)-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)(2,4-дифторфенил)метанон (152).

ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+1): 501,3, (M-1): 499,4.



112



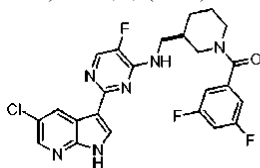
109

(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил(2-(метиламино)фенил)метанон (112).

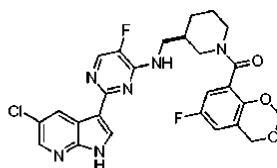
ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+1): 494,3, (M-1): 492,5.

(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил(3,4-диметоксифенил)метанон (109).

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 525,3, (M-1): 523,4.



86



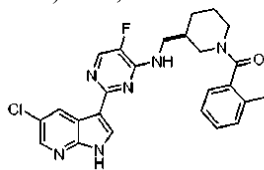
142

(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил(3,5-дифторфенил)метанон (86).

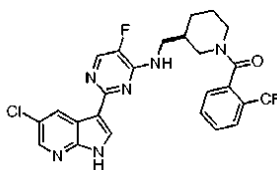
ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+1): 501, (M-1): 499.

(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил(6-фтор-4Н-бензо[*d*][1,3]диоксон-8-ил)метанон (142).

ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+1): 541,5.



143



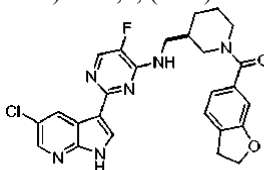
146

(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил(о-толил)метанон (143).

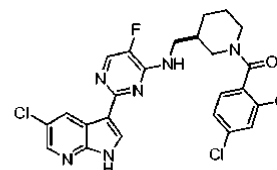
ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 479,4, (M-1): 477,6.

(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил(2-(трифторметил)фенил)метанон (146).

ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+1): 533,3, (M-1): 531,5.



145



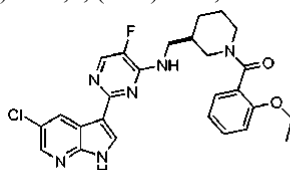
147

(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил(2,3-дигидробензофуран-6-ил)метанон (145).

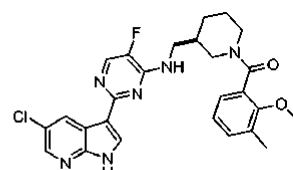
ЖХМС  $R_t=2,9$  (M+1): 507,3, (M-1): 505,5.

(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил(2,4-дихлорфенил)метанон (147).

ЖХМС  $R_t=3,2$  (M+1): 533,3, (M-1): 531,4.



158



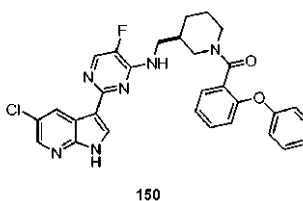
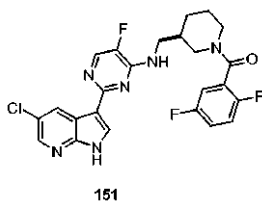
148

(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил(2-этоксифенил)метанон (158).

ЖХМС  $R_t=3,0$  (M+1): 509,4, (M-1): 507,5.

(R)-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)(2-метокси-3-метилфенил)метанон (148).

ЖХМС  $R_t=3,0$  (M+1): 509,3, (M-1): 507,5.

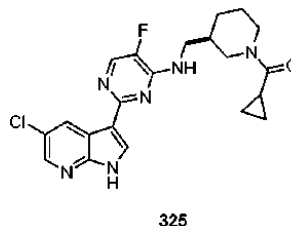
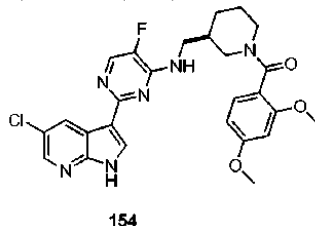


(R)-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)(2,5-дифторфенил)метанон (151).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 501,2, (M-1): 499,5.

(R)-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)(2-феноксифенил)метанон (150).

ЖХМС  $R_t=3,2$  (M+1): 557,3, (M-1): 555,6.

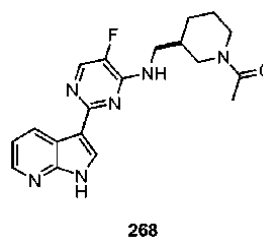
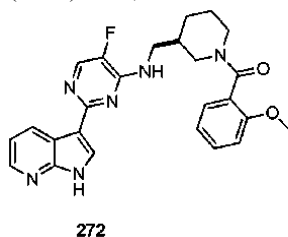


(R)-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)(2,4-диметоксифенил)метанон (154).

ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, (M+1): 525,3, (M-1): 523,2.

(R)-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)(циклопропил)метанон (325).

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 429,2.

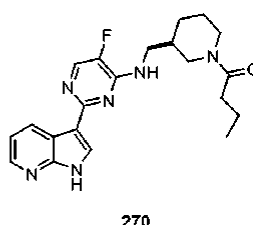
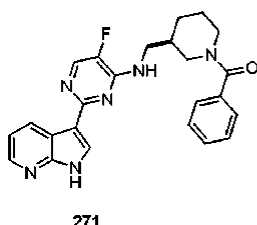


(R)-(3-((5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2-метоксифенил)метанон (272).

ЖХМС  $R_t=2,5$  мин, (M+1): 461,3.

(R)-1-(3-((5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)этанон (268).

ЖХМС  $R_t=2,1$  мин, (M+1): 369,3.

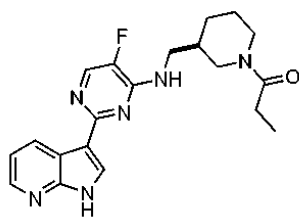


(R)-(3-((5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(фенил)метанон (271).

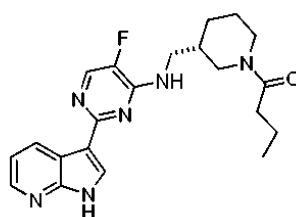
ЖХМС  $R_t=2,5$  мин, (M+1): 431,4.

(R)-1-(3-((5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он (270).

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 397,3.



269



225

(R)-3-((5-Фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил(фенил)пропан-1-он (269).

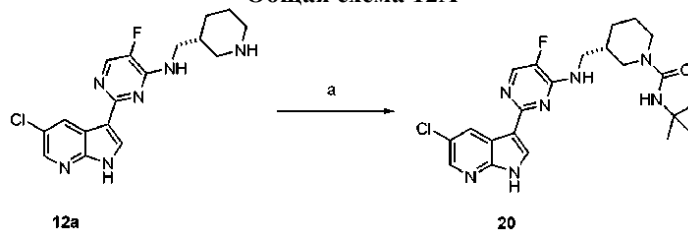
ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, (M+1): 383,3.

(S)-1-(3-((5-Фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он (225).

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 397,4.

Способом, аналогичным способу получения соединения 327, были получены следующие соединения с противоположной абсолютной стереохимией.

#### Общая схема 12A



12a

20

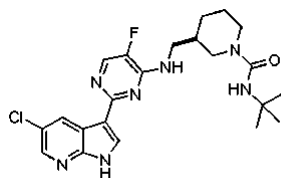
(a) трет-Бутилизоцианат, пиридин,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Получение (S)-N-трет-бутил-3-((2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксамид (20).

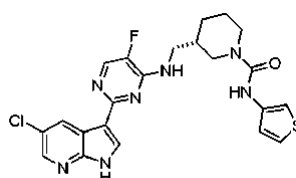
К раствору (R)-2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(пиперидин-3-илметил)пиримидин-4-амин, 12a, (0,013 г, 0,036 ммоль) в смеси пиридин/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл смеси 1:1) добавляли трет-бутилизоцианат (0,005 мл, 0,046 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 12 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ- $\text{H}_2\text{O}$ /ацетонитрил) с получением желаемого продукта, 20.

ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+1): 460,4, (M-1): 458,4.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение 20:



128



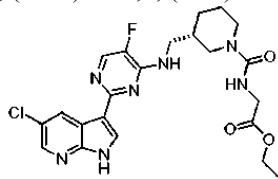
22

(R)-N-трет-Бутил-3-((2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксамид (128).

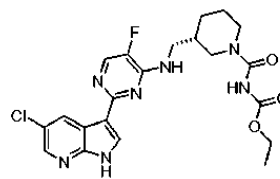
ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+1): 460,4, (M-1): 458,4.

(S)-3-((2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-N-(тиофен-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (22).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 486,3, (M-1): 484,6.



25



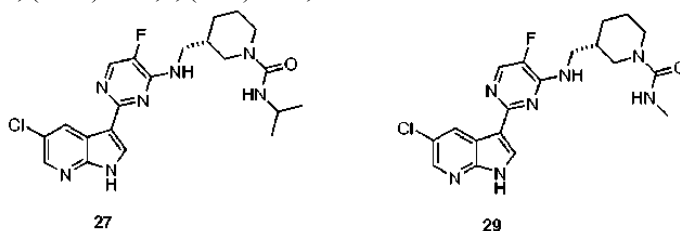
26

(S)-Этил 2-(3-((2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксамидо)этанойл (25).

ЖХМС  $R_t=2,6$  мин, (M+1): 490,3, (M-1): 488,4.

(S)-Этил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбонилкарбамат (26).

ЖХМС  $R_t=2,5$  мин, (M+1): 476,3, (M-1): 474,5.

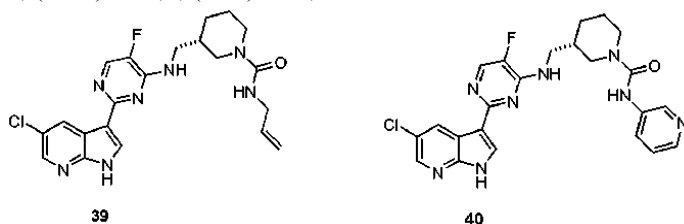


(S)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-N-изопропилпиперидин-1-карбоксамид (27).

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 446,4, (M-1): 444,5.

(S)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид (29).

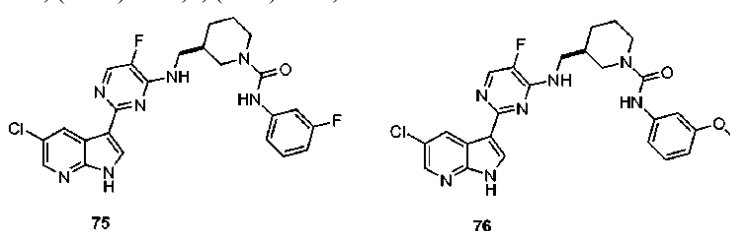
ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 418,3, (M-1): 416,1.



(S)-N-Аллил-3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбоксамид (39).

ЖХМС  $R_t=2,6$  мин, (M+1): 444,4, (M-1): 442,4-(S)-3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-N-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (40).

ЖХМС  $R_t=2,5$  мин, (M+1): 481,3, (M-1): 479,4.

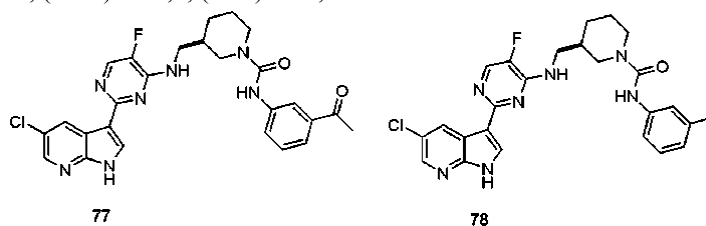


(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-N-(3-фторфенил)пиперидин-1-карбоксамид (75).

ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+1): 498,3, (M-1): 496,5.

(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-N-(3-метоксифенил)пиперидин-1-карбоксамид (76).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 510,3, (M-1): 508,5.

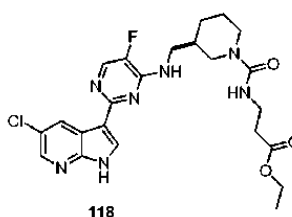
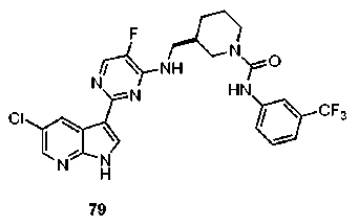


(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-N-(3-этанойлфенил)пиперидин-1-карбоксамид (77).

ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+1): 522,3, (M-1): 520,4.

(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-N-м-толилпиперидин-1-карбоксамид (78).

ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+1): 494,3, (M-1): 492,4.

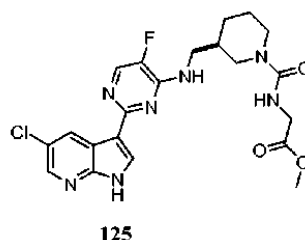
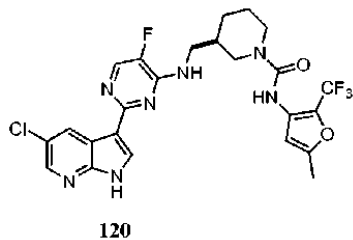


(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-N-(3-(трифторметил)фенил)пиперидин-1-карбоксамид (79).

ЖХМС  $R_t=3,3$  (M+1): 548,3, (M-1): 546,4.

(R)-Этил 3-(3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбоксамидо)пропаноат (118).

ЖХМС  $R_t=2,6$  (M+1): 504,2, (M-1): 502,5.

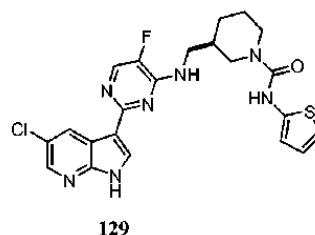
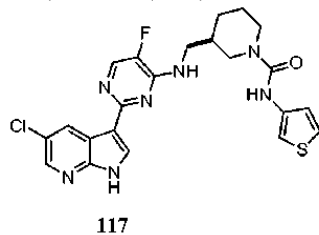


(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-N-(5-метил-2-(трифторметил)фуран-3-ил)пиперидин-1-карбоксамид (120).

ЖХМС  $R_t=3,2$  (M+1): 552,4, (M-1): 550,5.

(R)-Метил 2-(3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбоксамидо)этаноеат (125).

ЖХМС  $R_t=2,6$  (M+1): 490,4, (M-1): 488,6.

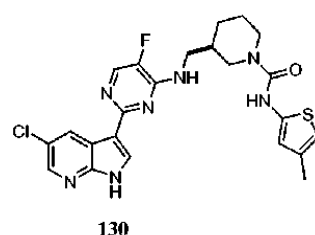
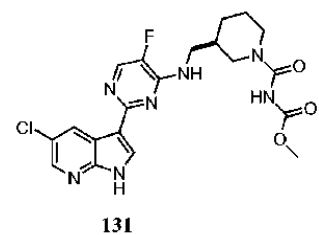


(R)-N-трет-Бутил-3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксамид (117).

ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+1): 486,3, (M-1): 484,5.

(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-N-(тиофен-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид (129).

ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+1): 486,3, (M-1): 484,5.

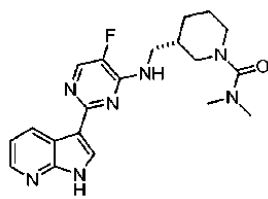


(R)-Метил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбонилкарбамат (131).

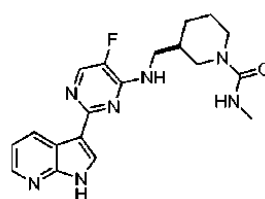
ЖХМС  $R_t=1,6$  мин, (M+1): 462,7.

(R)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-N-(4-метилтиофен-2-ил)пиперидин-1-карбоксамид (130).

ЖХМС  $R_t=2,0$  мин, (M+1): 500,6.



228



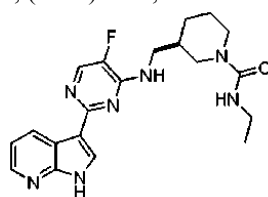
274

(S)-3-((5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)-N,N-диметилпиперидин-1-карбоксамид (228).

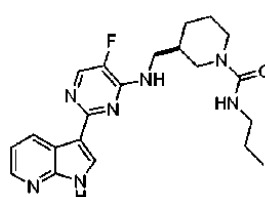
ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, (M+1): 398,3.

(R)-3-((5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)-N-метилпиперидин-1-карбоксамид (274).

ЖХМС  $R_t=2,1$  мин, (M+1): 384,3.



275



276

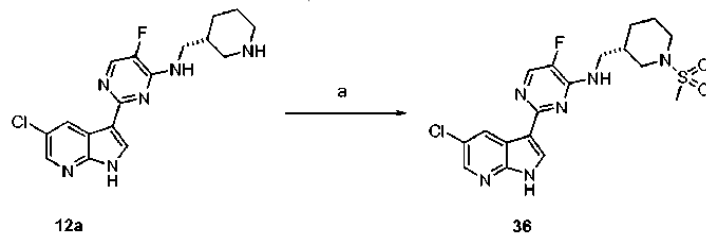
(R)-N-Этил-3-((5-фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбоксамид (275).

ЖХМС  $R_t=2,2$  мин, (M+1): 398,4.

(R)-3-((5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)-N-пропилпиперидин-1-карбоксамид (276).

ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, (M+1): 412,4.

#### Общая схема 12В



12a

36

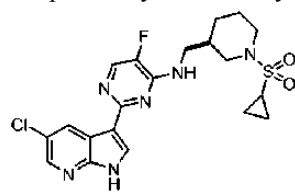
(a) пропилизотианат,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , пиридин,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

(S)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((1-(метилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (36).

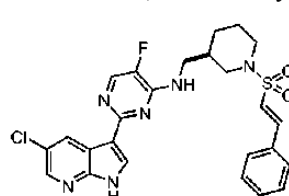
К раствору (R)-2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((пиперидин-3-илметил)пиримидин-4-амин, 12a, (0,018 г, 0,050 ммоль) и пиридина (0,7 мл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,7 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,004 мл, 0,050 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ- $\text{H}_2\text{O}$ /ацетонитрил) с получением желаемого продукта, 36.

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 439,3, (M-1): 437,3.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение 36:



61



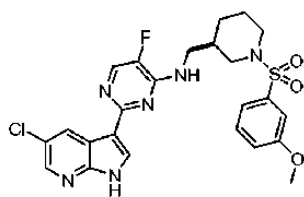
60

(R)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-N-((1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)-5-фторпиримидин-4-амин (61).

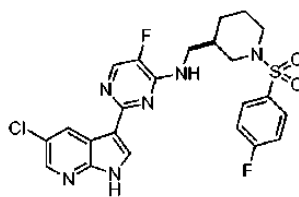
ЖХМС  $R_t=2,8$  (M+1): 465,3, (M-1): 463,3.

(R,E)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((1-(стирилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (60).

ЖХМС  $R_t=3,2$  мин, (M+1): 525,3.



62



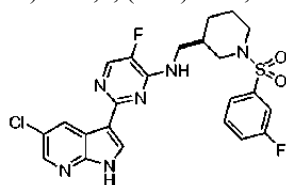
64

(R)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(3-метоксифенилсульфонил)-пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (62).

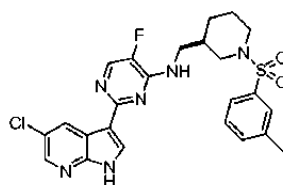
ЖХМС  $R_t=3,1$  (M+1): 531,3, (M-1): 529,4.

(R)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(4-фторфенилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (64).

ЖХМС  $R_t=3,1$  (M+1): 519,3, (M-1): 517,4



65



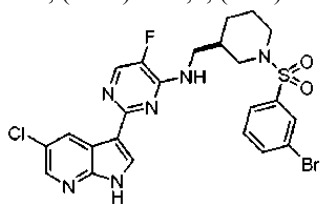
66

(R)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(3-фторфенилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (65).

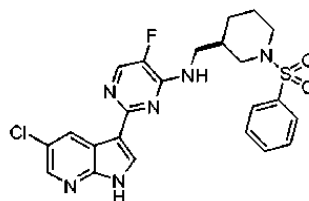
ЖХМС  $R_t=3,1$  мин, (M+1): 519,2, (M-1): 517,4.

(R)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(*m*-толилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (66).

ЖХМС  $R_t=3,2$  мин, (M+1): 515,3, (M-1): 513,4



67



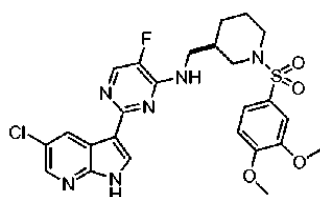
87

(R)-*N*-((1-(3-Бромфенилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (67).

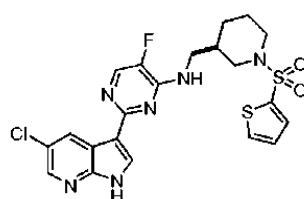
ЖХМС  $R_t=3,3$  мин, (M+1): 579,2, (M-1): 577,2.

(R)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(фенилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (87).

ЖХМС  $R_t=2,1$  мин, (M+1): 501,3.



88



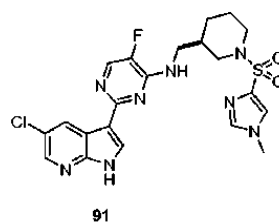
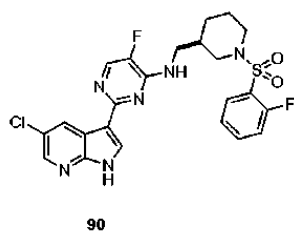
89

(R)-*N*-((1-(3-Бромфенилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)-2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (88).

ЖХМС  $R_t=2,0$  мин, (M+1): 561,3.

(R)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(фенилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (89).

ЖХМС  $R_t=2,1$  мин, (M+1): 507,2.



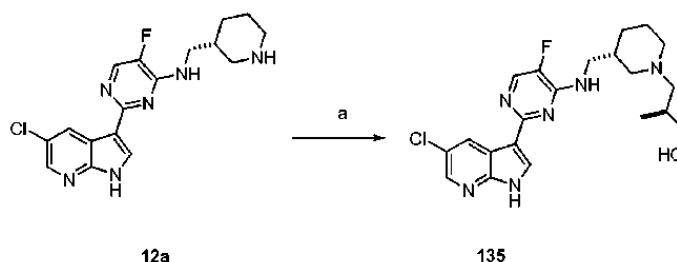
(R)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((1-(2-фторфенилсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (90).

ЖХМС  $R_t=2,1$  мин, (M+1): 519,2.

(R)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((1-(1-метил-1Н-имидазол-4-илсульфонил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (91).

ЖХМС  $R_t=1,8$  мин, (M+1): 505,3.

#### Общая схема 12С



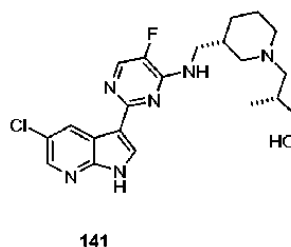
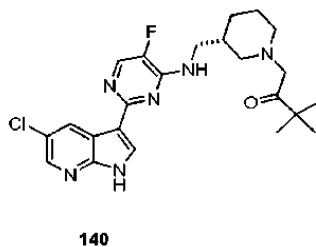
(a) (R)-3-Бром-2-метилпропан-1-ол,  $Pr_2NEt$ , ТГФ.

Получение (S)-3-(((S)-3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-ола (135).

К раствору (R)-3-бром-2-метилпропан-1-ола (0,006 мл, 0,055 ммоль) и (R)-2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(пиперидин-3-илметил)пиримидин-4-амин, 12а, (0,020 г, 0,055 ммоль) в  $CH_3CN$  (2 мл) добавляли  $K_2CO_3$  (0,023 г, 0,165 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре  $80^\circ C$  в течение 24 ч. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1% ТФУ- $H_2O$ /ацетонитрил) с получением желаемого продукта, 135.

ЖХМС  $R_t=2,5$  мин, (M+1): 433,4, (M-1): 431,6.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение 135.

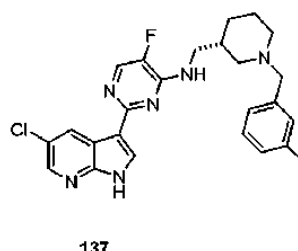
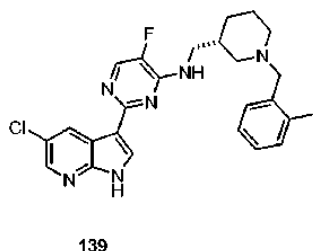


(S)-1-(3-(((S)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-3,3-диметилбутан-2-он (140).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 459,3, (M-1): 457,5.

(R)-3-(((S)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-1-ол (141).

ЖХМС  $R_t=1,4$  мин, (M+1): 433,5.

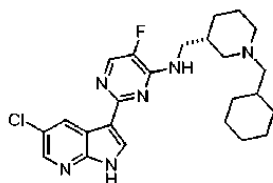


(S)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((1-(2-метилбензил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (139).

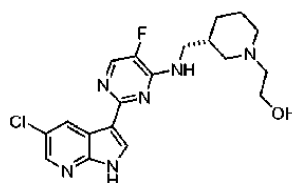
ЖХМС  $R_t=3,2$  мин, (M+1): 465,3, (M-1): 463,4.

(S)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((1-(3-метилбензил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (137).

ЖХМС  $R_t=3,1$  мин, (M+1): 465,4, (M-1): 463,6.



134



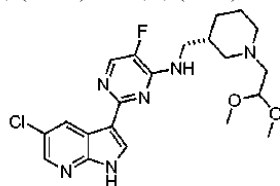
133

(S)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-N-((1-(циклогексилметил)пиперидин-3-ил)метил)-5-фторпиримидин-4-амин (134).

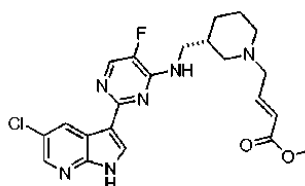
ЖХМС  $R_t=3,1$  мин, (M+1): 457,3, (M-1): 455,5.

(S)-2-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)этанол (133).

ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, (M+1): 405,3, (M-1): 403,6.



132



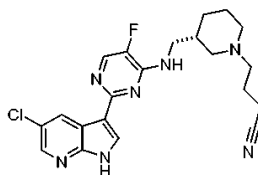
138

(S)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-N-((1-(2,2-диметоксиэтил)пиперидин-3-ил)метил)-5-фторпиримидин-4-амин (132).

ЖХМС  $R_t=2,2$  мин, (M+1): 449,7.

(S,E)-Метил 4-(3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)бут-2-еноат (138).

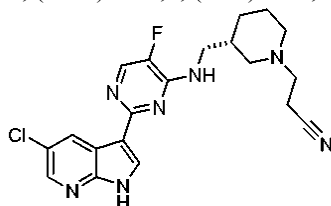
ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+1): 459,3, (M-1): 457,7.



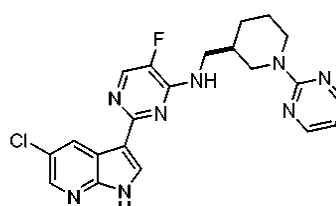
666

(S)-4-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)бутаннитрил (666).

ЖХМС  $R_t=2,6$  мин, (M+1): 428,3, (M-1): 426,5.



667



124

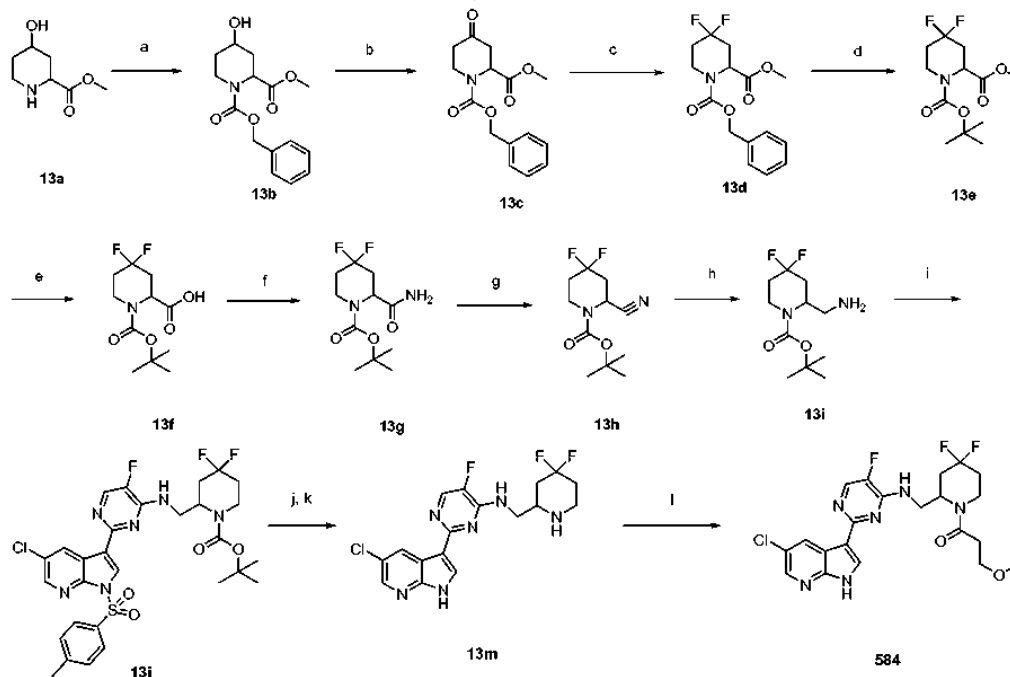
(S)-3-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)пропаннитрил (667).

ЖХМС  $R_t=1,4$  мин, (M+1): 414,5.

(R)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((1-(пиримидин-2-ил)пиперидин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (124).

ЖХМС  $R_t=3,1$  мин, (M+1): 439,3 (M-H): 437,4.

## Общая схема 13



(a) Бензил хлорформат, триэтиламин,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (b) диметилсульфоксид, оксалил хлорид, триэтиламин,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (c) DAST, ТГФ; (d) 10% Pd/C, MeOH,  $\text{H}_2$ , ди-трет-бутилдикарбонат; (e) LiOH, ТГФ/MeOH/вода; (f) пиридин, ди-трет-бутилдикарбонат,  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ , 1,4-диоксан; (g) триэтиламин, TFAA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (h) Ni Реня, MeOH,  $\text{H}_2$ ; (i) 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиримидин,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , ТГФ, микроволновое излучение,  $130^\circ\text{C}$  15 мин; (j) NaOMe, MeOH; (k) изопропаналь/HCl,  $45^\circ\text{C}$ ; (l) 3-метоксипропаноилхлорид,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ДМФ.

Получение 1-бензил-2-метил-4-гидроксипиперидин-1,2-дикарбоксилата (13b).

В холодный ( $5^\circ\text{C}$ ) раствор метил 4-гидрокси-1-пиперидин-2-карбоксилата, 13a, (5,17 г, 32,48 ммоль) и триэтиламина (6,00 мл, 43,05 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (135 мл) добавляли по каплям бензилхлорформат (6,20 мл, 43,43 ммоль) в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали при температуре  $5^\circ\text{C}$  в течение 1 ч и затем давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой и слои разделяли. Водный слой повторно экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и объединенные органические фазы сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и упаривали досуха. Сырой продукт пропускали через слой силикагеля, элюируя смесью 30-80% EtOAc/гексаны с получением желаемого продукта, 13b.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36-7,33 (м, 5H), 5,17 (с, 2H), 4,89-4,78 (м, 1H), 4,18-4,09 (м, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,76-3,70 (м, 3H), 3,53-3,41 (м, 2H), 2,44 (с, 1H), 1,96-1,91 (м, 1H) и 1,71 (с, 2H) м.д.

Получение 1-бензил-2-метил-4-оксопиперидин-1,2-дикарбоксилата (13c).

В 500-мл колбу, высушенную на огне, в атмосфере  $\text{N}_2$  добавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (65 мл), затем оксалилхлорид (5,2 мл, 59,6 ммоль). После охлаждения реакционной смеси до температуры  $-78^\circ\text{C}$  добавляли диметилсульфоксид (8,4 мл, 118,4 ммоль), затем 1-бензил-2-метил-4-гидрокси-1-пиперидин-1,2-дикарбоксилат, 13b, (8,6 г, 29,2 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (65 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре  $-78^\circ\text{C}$  в течение 45 мин. В смесь добавляли триэтиламин (24,4 мл, 175,1 ммоль) и смеси давали нагреться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и 1н. HCl. Слои разделяли и водную фазу повторно экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические фазы промывали водой, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и упаривали досуха. Сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (30-50% EtOAc/гексаны), получая желаемый продукт, 13c.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37 (с, 5H), 5,24-5,18 (м, 3H), 5,02 (с, 1H), 4,12 (кв,  $J=7,1$  Гц, 1H), 3,74-3,65 (м, 3H), 2,79 (д,  $J=7,0$  Гц, 2H) и 2,53 (с, 2H) м.д.

Получение 1-бензил-2-метил-4,4-дифторпиперидин-1,2-дикарбоксилата (13d).

В холодный ( $0^\circ\text{C}$ ) раствор 1-бензил-2-метил-4-оксопиперидин-1,2-дикарбоксилата, 13c, (7,4 г, 25,4 ммоль) в ТГФ (75 мл) добавляли трифторид(диэтиламино)сера (25,0 мл, 189,2 ммоль). После выдерживания в течение 2 ч при температуре  $0^\circ\text{C}$  реакционную смесь гасили путем осторожного добавления воды. Смесь разбавляли EtOAc и водой. Добавляли твердый  $\text{NaHCO}_3$  для установления pH нейтральным. Слои разделяли и органическую фазу промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и упаривали досуха. Сырой продукт пропускали через слой из силикагеля, элюируя смесью 15-20% EtOAc/гексаны с получением желаемого продукта, 13d.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,37-7,31 (м, 5H), 5,30-5,06 (м, 3H), 4,45-4,22 (м, 1H), 3,76-3,52 (м, 3H), 3,45 (д,  $J=9,0$  Гц, 1H), 2,76 (с, 1H) и 2,23-1,93 (м, 3H) м.д.

Получение 1-трет-бутил 2-метил 4,4-дифторпиперидин-1,2-дикарбоксилата (13e).

В сосуд Парра (1 л) помещали 10% палладий на углеводе (0,57 г) и ди-трет-бутилдикарбонат (4,47 г, 20,49 ммоль). Добавляли раствор 1-бензил 2-метил-4,4-дифторпиперидин-1,2-дикарбоксилата, 13d, (4,28 г, 13,66 ммоль) в метаноле (150 мл) и впускали водород посредством шейкера Парра (46 фунтов/кв.дюйм). Реакционную смесь встряхивали в течение выходных при комнатной температуре. Смесь фильтровали через целит и тщательно промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Фильтрат концентрировали досуха и опять растворяли в смеси 10% EtOAc/гексаны. Сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (10-20% EtOAc/гексаны) с получением 5,1 г смеси желаемого продукта, 13e, плюс приблизительно 840 мг примесного продукта. Полученную сырую смесь использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,08 (с, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,12 (кв,  $J=7,2$  Гц, 1H), 3,76 (с, H), 3,74 (с, 3H), 3,34 (с, 1H), 3,29 (т,  $J=7,2$  Гц, 1H), 2,77 (с, 1H), 2,04 (м, 1H) и 1,53 (с, 9H) м.д.

Получение 1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпиперидин-2-карбоновой кислоты (13f).

К раствору 1-трет-бутил 2-метил 4,4-дифторпиперидин-1,2-дикарбоксилата, 13e, (4,6 г, 16,5 ммоль) в ТГФ (18 мл), метаноле (18 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (9 мл) добавляли гидроксид лития (3,45 г, 82,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Все летучие продукты удаляли при пониженном давлении. Остаток разбавляли небольшим количеством воды и эфира. Слои разделяли и органическую фазу отбрасывали. Водную фазу подкисляли до pH 3 путем добавления насыщенного водного раствора  $\text{KHSO}_4$ . Продукт экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали водой, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и упаривали досуха. Полученный продукт использовали без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,14 (с, 1H), 4,93 (с, 1H), 4,12 (кв,  $J=7,1$  Гц, 1H), 3,28 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 2,75 (д,  $J=8,7$  Гц, 1H), 2,06 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 1,99-1,81 (м, 1H) и 1,47 (с, 9H) м.д.

Получение трет-бутил 2-карбамоил-4, 4-дифторпиперидин-1-карбоксилата (13g).

К раствору 1-трет-бутоксикарбонил-4,4-дифторпиперидин-2-карбоновой кислоты, 13f, (1,67 г, 6,30 ммоль) в 1,4-диоксане (12 мл) добавляли пиридин (0,35 мл, 4,33 ммоль), затем ди-трет-бутилдикарбонат (1,78 г, 8,17 ммоль) и бикарбонат аммония (0,63 г, 7,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток обрабатывали EtOAc. Органическую фазу промывали водой, насыщенным водным раствором  $\text{KHSO}_4$ , насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток использовали без дополнительной очистки.

Получение трет-бутил 2-циано-4, 4-дифторпиперидин-1-карбоксилата (13h).

К раствору трет-бутил 2-карбамоил-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата, 13g, (1,72 г, 6,51 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 мл) добавляли N,N-триэтиламин (2,03 мл, 14,61 ммоль), затем по каплям добавляли (2,2,2-трифторацетил)-2,2,2-трифторацетат (1,02 мл, 7,32 ммоль). Спустя 15 мин смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и слои разделяли. Органическую фазу промывали водой, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток пропускали через слой из силикагеля и элюировали смесью 10-30% EtOAc/гексаны с получением желаемого продукта, 13h.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,43 (с, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,25 (с, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H), 1,83 (с, 1H), 1,70 (с, 1H) и 1,53-1,46 (м, 9H) м.д.

Получение трет-бутил 2-(аминометил)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата (13i).

Никель Ренея (0,36 мл, 5,40 ммоль) промывали MeOH (2x) и помещали в шейкер Парра. Добавляли раствор трет-бутил 2-циано-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата, 13h, (1,33 г, 5,40 ммоль) в метаноле (50 мл). Реакционную смесь гидрировали в течение ночи в аппарате Парра (46 фунтов/кв.дюйм). Смесь фильтровали через целит и тщательно промывали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Все летучие продукты удаляли при пониженном давлении и сырой материал использовали без дополнительной очистки.

Получение трет-бутил 2-((2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата (13j).

К раствору трет-бутил 2-(аминометил)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата, 13i, (0,10 г, 0,41 ммоль) и 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридина (0,18 г, 0,38 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли  $\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,20 мл, 1,15 ммоль). Реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при  $130^\circ\text{C}$  в течение 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и летучие продукты удаляли при пониженном давлении. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта, 13j.

ЖХМС (M-1): 649,52.

Получение трет-бутил 2-((2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата (13k).

К раствору трет-бутил 2-[[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]метил]-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата, 13j, (0,23 г, 0,35 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли метанолат натрия (4 мл 25 мас.%/об., 18,51 ммоль). Реакционную смесь оставля-

ли перемешиваться при комнатной температуре в течение 15 мин. Все летучие продукты удаляли при пониженном давлении и остаток гасили водой. Добавляли EtOAc и слои разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток был достаточно чистым для использования без дополнительной очистки.

ЖХМС (M+1): 497,44, (M-1): 495,52.

Получение 2-((5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-N-((4,4-дифторпиперидин-2-ил)метил)-5-фторпиримидин-4-амин (13m).

К раствору трет-бутил 2-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-4,4-дифторпиперидин-1-карбоксилата, 13k, (0,09 г, 0,18 ммоль) в 2-пропанол (2 мл) добавляли гидрохлоридпропан-2-ола (2 мл 6 М, 12,00 ммоль). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 17 ч добавляли дополнительно 1 мл IPA/HCl и реакционную смесь нагревали при температуре 45°C в течение 1 ч. Все летучие продукты удаляли при пониженном давлении и остаток использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС (M+1): 397,40, (M-1): 395,44.

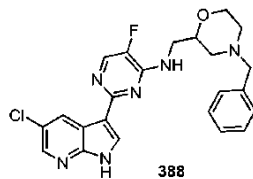
Получение 1-(2-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-4,4-дифторпиперидин-1-ил)-3-метоксипропан-1-она (584).

К раствору 2-((5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-N-[(4,4-дифтор-2-пиперидил)метил]-5-фторпиримидин-4-амин, 13k, (0,086 г, 0,198 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл), ДМФ (0,5 мл) и  $^t\text{Pr}_2\text{Net}$  (0,10 мл, 0,57 ммоль) добавляли 3-метоксипропаноилхлорид (2,43 г, 0,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч. Все летучие продукты удаляли при пониженном давлении и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, что давало смесь, обогащенную желаемым продуктом, 13, которую повторно очищали посредством препаративной ВЭЖХ.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,45 (м, 1H), 8,71 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,31 (м, 2H), 8,01 (м, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,62-4,43 (м, 2H), 4,39-3,72 (м, 5H), 3,68 (с, 2H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,15 (с, 1H), 3,07 (с, 1H), 2,33 (с, 2H) и 2,08 (с, 2H) м.д.

ЖХМС (M+1): 483,44, (M-1): 481,52.

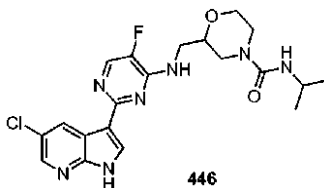
Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, что и соединение 584, описаны ниже:



N-((4-Бензилморфолин-2-ил)метил)-2-((5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (388).

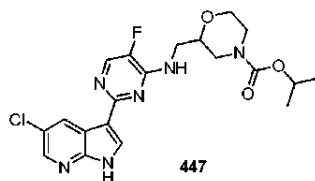
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,14-9,09 (м, 1H), 8,81-8,71 (м, 1H), 8,29 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,07 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 7,34 (с, 5H), 5,58-5,41 (м, 1H), 3,92-3,43 (м, 4H), 2,83-2,72 (м, 2H), 2,38-2,28 (м, 2H) и 1,62 (м, 2H) м.д.

ЖХМС  $R_t=1,8$  мин, (M+1): 453,4.



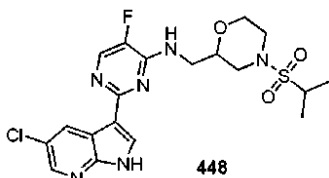
2-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-N-изопропилморфолин-4-карбоксамид (446).

ЖХМС  $R_t=1,7$  мин, (M+1): 448,4.



Изопропил 2-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-морфолин-4-карбоксилат (447).

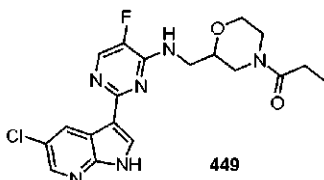
ЖХМС  $R_t=2,0$  мин, (M+1): 449,3.



448

2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((4-(изопропилсульфонил)морфолин-2-ил)метил)пиримидин-4-амин (448).

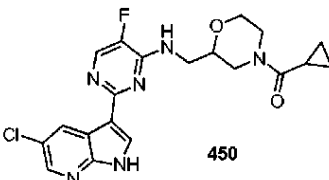
ЖХМС  $R_t=1,9$  мин, (M+1): 469,3.



449

1-(2-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолино)-пропан-1-он (449).

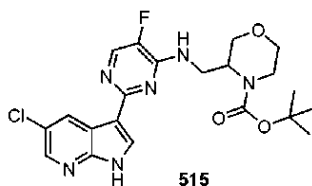
ЖХМС  $R_t=1,7$  мин, (M+1): 419,4.



450

(2-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолино)-(циклопропил)метанон (450).

ЖХМС  $R_t=1,7$  мин, (M+1): 431,4.

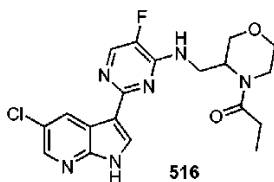


515

трет-Бутил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-морфолин-4-карбоксилат (515).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,38 (с, 1Н), 8,81 (д,  $J=2,0$  Гц, 1Н), 8,49 (д,  $J=2,3$  Гц, 1Н), 8,38 (с, 1Н), 8,08 (д,  $J=3,4$  Гц, 1Н), 6,11 (д,  $J=5,0$  Гц, 1Н), 4,44 (д,  $J=9,4$  Гц, 1Н), 4,02-3,62 (м, 6Н), 3,55 (дд,  $J=2,4$ , 12,1 Гц, 1Н), 3,35-3,27 (м, 1Н) и 1,40-1,22 (м, 9Н) м.д.

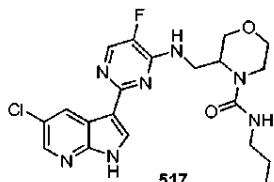
ЖХМС  $R_t=2,5$  мин, (M+1): 463,5.



516

1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолино)-пропан-1-он (516).

ЖХМС  $R_t=1,9$  мин, (M+1): 419,4.

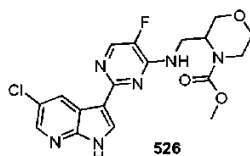


517

3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-пропилморфолин-4-карбоксамид (517).

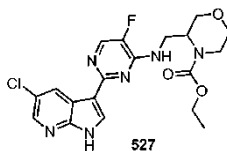
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,54 (с, 1Н), 8,76 (д,  $J=2,0$  Гц, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 8,32 (д,  $J=2,1$  Гц, 1Н), 8,26 (д,  $J=3,9$  Гц, 1Н), 8,08 (д,  $J=7,5$  Гц, 1Н), 6,30 (с, 1Н), 4,28 (с, 1Н), 3,93-3,74 (м, 3Н), 3,51-3,47 (м, 2Н), 3,39-3,20 (м, 2Н), 2,95 (дд,  $J=6,2$ , 13,1 Гц, 3Н), 1,35-1,25 (м, 2Н) и 0,76 (т,  $J=7,3$  Гц, 3Н) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, (M+1): 448,54.



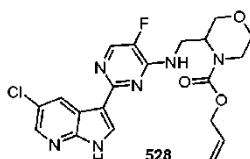
Метил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-морфолин-4-карбоксилат (526).

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 421,0.



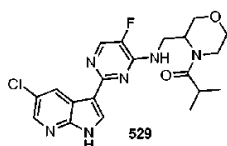
Этил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-морфолин-4-карбоксилат (527).

ЖХМС  $R_t=2,5$  мин, (M+1): 435,1.



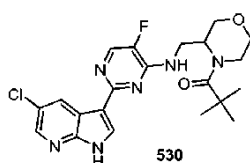
Аллил 3-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-морфолин-4-карбоксилат (528).

ЖХМС  $R_t=2,6$  мин, (M+1): 447,1.



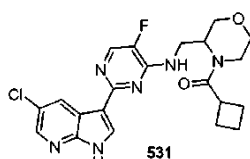
1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолино)-2-метилпропан-1-он (529).

ЖХМС  $R_t=2,5$  (M+1): 433,1.



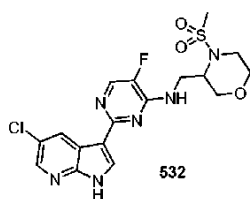
1-(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолино)-2,2-диметилпропан-1-он (530).

ЖХМС  $R_t=1,9$  мин, (M+1): 447,1.



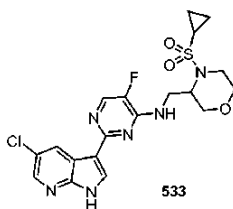
(3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолино)-(циклобутил)метанон (531).

ЖХМС  $R_t=2,6$  мин, (M+1): 445,1.



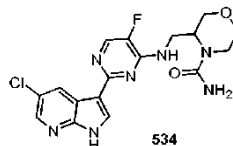
2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((4-(метилсульфонил)морфолин-3-ил)метил)пиримидин-4-амин (532).

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 441,0.



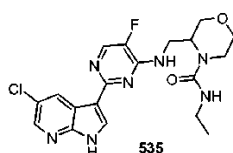
2-((5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-((4-(циклопропилсульфонил)морфолин-3-ил)метил)-5-фторпиримидин-4-амин (533).

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 467,0.



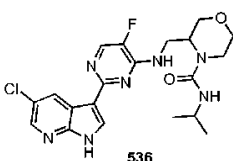
3-((2-((5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)морфолин-4-карбоксамид (534).

ЖХМС  $R_t=2,0$  мин, (M+1): 406,0.



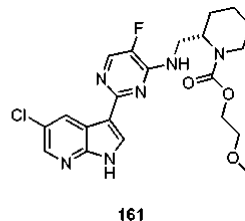
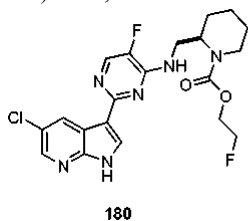
3-((2-((5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-этилморфолин-4-карбоксамид (535).

ЖХМС  $R_t=2,2$  мин, (M+1): 434,1.



3-((2-((5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-*N*-изопропилморфолин-4-карбоксамид (536).

ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, (M+1): 448,1.

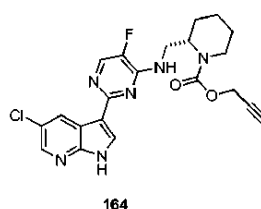
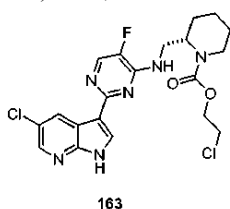


(*R*)-2-Фторэтил 2-((2-((5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (180).

ЖХМС  $R_t=2,1$  мин, (M+1): 451,4.

(*S*)-2-Метоксиэтил 2-((2-((5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-карбоксилат (161).

ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+1): 463,4.

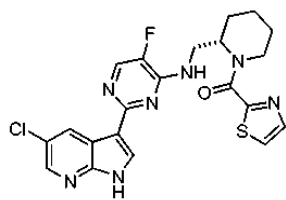


(*S*)-2-Хлорэтил 2-((2-((5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-метил)пиперидин-1-карбоксилат (163).

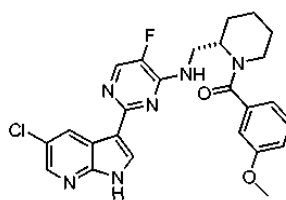
ЖХМС  $R_t=3,1$  мин, (M+1): 467,4.

(*S*)-Проп-2-инил 2-((2-((5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-метил)пиперидин-1-карбоксилат (164).

ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+1): 443,5.



165



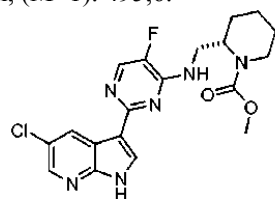
174

(S)-2-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил(тиазол-2-ил)метанон (165).

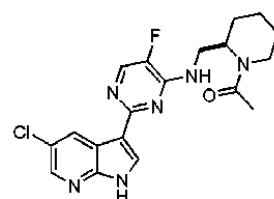
ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+1): 472,5.

(S)-2-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил(3-метоксифенил)метанон (174).

ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+1): 495,6.



166



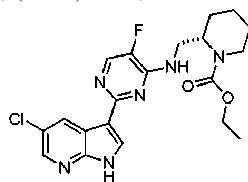
179

(S)-Метил 2-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбоксилат (166).

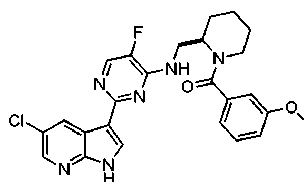
ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 419,5.

(R)-1-(2-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)этанон (179).

ЖХМС  $R_t=2,5$  мин, (M+1): 403,4.



171



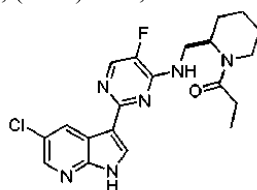
184

(S)-Этил 2-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбоксилат (171).

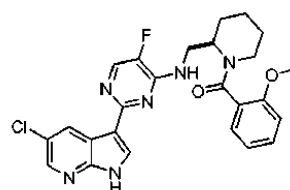
ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+1): 433,3.

(R)-2-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил(3-метоксифенил)метанон (184).

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 495,5.



208



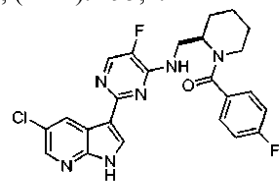
190

(R)-1-(2-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)пропан-1-он (208).

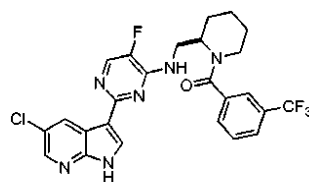
ЖХМС  $R_t=1,9$  мин, (M+1): 417,2.

(R)-2-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил(2-метоксифенил)метанон (190).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 495,4.



209



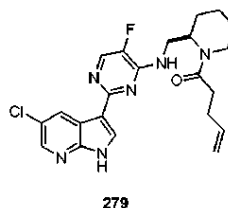
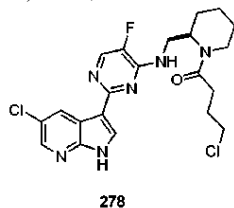
210

(R)-2-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)(4-фторфенил)метанон (209).

ЖХМС  $R_t=2,0$  мин, (M+1): 483,1.

(R)-2-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)(3-(трифторметил)фенил)метанон (210).

ЖХМС  $R_t=2,2$  мин, (M+1): 533,1.

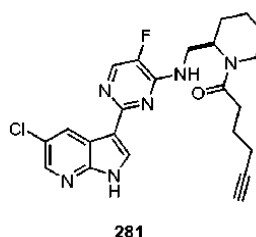
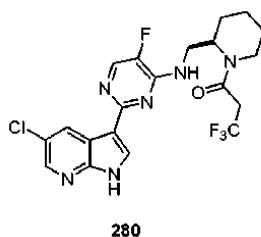


(R)-4-Хлор-1-(2-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)бутан-1-он (278).

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 465,1.

(R)-1-(2-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)пент-4-ен-1-он (279).

ЖХМС  $R_t=2,1$  мин, (M+1): 443,2.

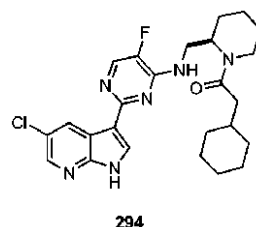
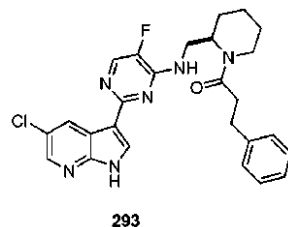


(R)-1-(2-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-3,3,3-трифторпропан-1-он (280).

ЖХМС  $R_t=2,1$  мин, (M+1): 471,2.

(R)-1-(2-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)гекс-5-ин-1-он (281).

ЖХМС (M+1): 454,2.

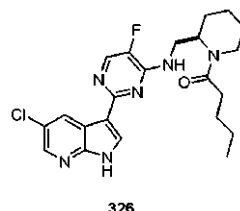
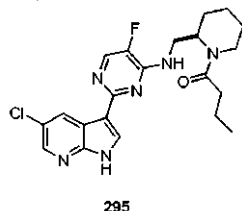


(R)-1-(2-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-3-фенилпропан-1-он (293).

ЖХМС  $R_t=3,1$  мин, (M+1): 493,2.

(R)-1-(2-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)-2-циклогексилэтанон (294).

ЖХМС  $R_t=3,3$  мин, (M+1): 485,2.

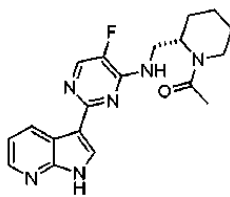


(R)-1-(2-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)бутан-1-он (295).

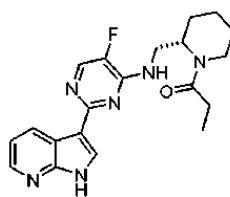
ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 431,2.

(R)-1-(2-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-ил)пентан-1-он (326).

ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+1): 445,2.



256



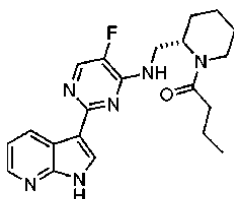
257

(S)-1-(2-((5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)этанон (256).

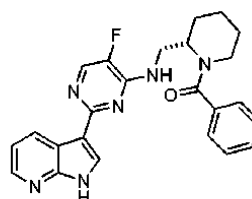
ЖХМС  $R_t=2,2$  мин, (M+1): 369,3.

(S)-1-(2-((5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)пропан-1-он (257).

ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, (M+1): 383,3.



258

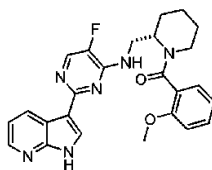


259

(S)-1-(2-((5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)бутан-1-он (258) ЖХМС  $R_t=2,5$  мин, (M+1): 397,3.

(S)-1-(2-((5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(фенил)метанон (259).

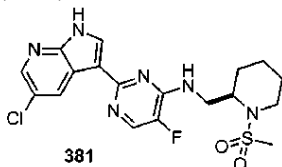
ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 431,3.



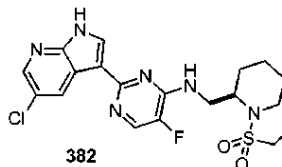
260

(S)-1-(2-((5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)пиперидин-1-ил)(2-метоксифенил)метанон (260).

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 461,3.



381



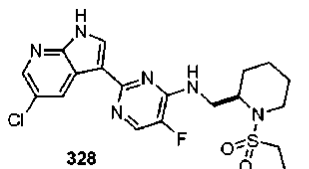
382

(R)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((1-(метилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)пиримидин-4-амин (381).

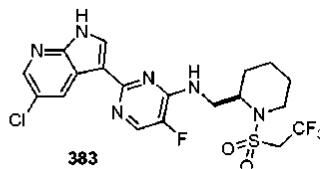
ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+H): 439,3.

(R)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((1-(этилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)пиримидин-4-амин (382).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+H): 453,3.



328



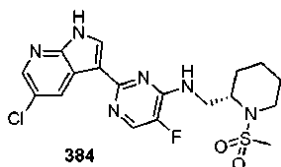
383

(R)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((1-(пропилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)пиримидин-4-амин (328).

ЖХМС  $R_t=2,2$  мин, (M+H): 467,1.

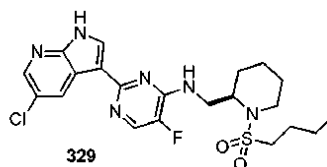
(R)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((1-(2,2,2-трифторэтилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)пиримидин-4-амин (383).

ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+H): 507,3.



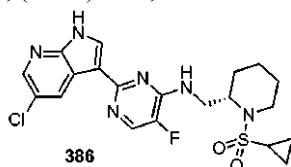
(S)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(метилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)пиримидин-4-амин (384).

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+H): 439,3.



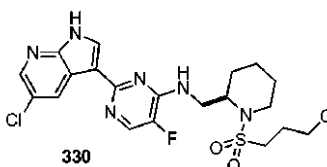
(R)-*N*-((1-(Бутилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)-2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (329).

ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, (M+H): 481,2.



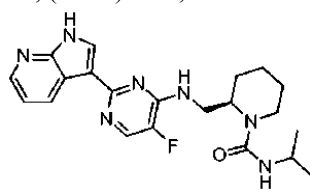
(S)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1-(циклопропилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)пиримидин-4-амин (386).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+H): 465,3.



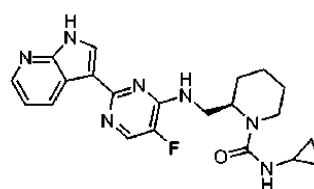
(R)-2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-*N*-((1-(3-хлорпропилсульфонил)пиперидин-2-ил)метил)-5-фторпиримидин-4-амин (330).

ЖХМС  $R_t=2,2$  мин, (M+H): 501,1.



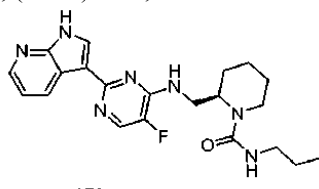
(R)-2-((5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)-*N*-изопропилпиперидин-1-карбоксамид (371).

ЖХМС  $R_t=1,8$  мин, (M+H): 412,2.



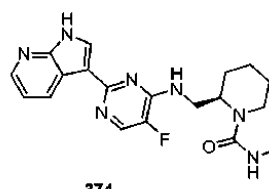
(R)-*N*-Циклопропил-2-((5-фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбоксамид (372).

ЖХМС  $R_t=1,9$  мин, (M+H): 424,2.



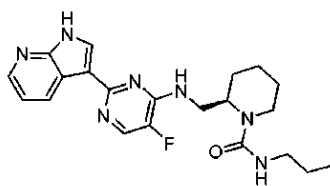
(R)-*N*-Этил-2-((5-фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)-пиперидин-1-карбоксамид (373).

ЖХМС  $R_t=1,7$  мин, (M+H): 398,2.



(R)-2-((5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)-*N*-метилпиперидин-1-карбоксамид (374).

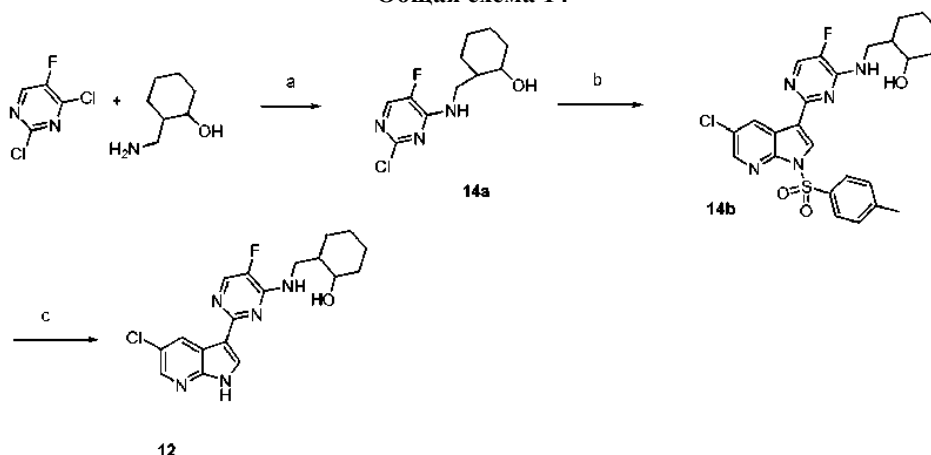
ЖХМС  $R_t=1,6$  мин, (M+H): 384,2.



(R)-2-((5-фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)метил)-*N*-пропилпиперидин-1-карбоксамид (375).

ЖХМС  $R_t=1,8$  мин, (M+H): 412,2.

## Общая схема 14



12

(a)  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , изопропанол, 80°C; (b) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин,  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , DME, 130°C; (c)  $\text{HCl}$ /диоксан,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (d) пропилизотионат, пиридин,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Получение 1-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексанол (14a).

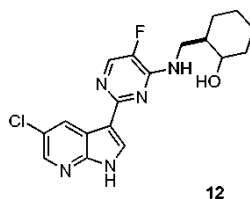
К раствору гидрохлорида 2-(аминометил)циклогексанола (0,09 г, 0,54 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (0,10 г, 0,60 ммоль) в изопропанол (2 мл) добавляли  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,21 мл, 1,20 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 80°C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (25-75%  $\text{EtOAc}$ /гексаны) с получением желаемого продукта, 14a.

ЖХМС (M+1): 260,1, (M-1): 258,3.

Получение 2-((2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексанола (14b).

В дегазированный раствор 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (0,15 г, 0,35 ммоль), 1-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексанола, 14a, (0,09 г, 0,35 ммоль) и водного раствора  $\text{KOAc}$  (1,04 мл 1 М раствора, 1,04 ммоль) в диметилацетамиде добавляли палладий трифенилфосфан (0,04 г, 0,03 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 140°C воздействием микроволнового излучения в течение 15 мин и затем охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь фильтровали через целит, концентрировали в вакууме, и полученный сырой остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1%  $\text{TfU-H}_2\text{O}$ /ацетонитрил) с получением желаемого продукта, 14b.

ЖХМС  $R_t=2,6$  мин, (M+1): 530,3.

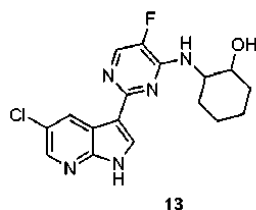


12

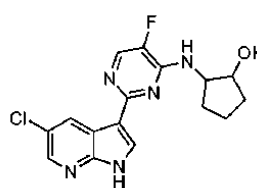
Получение (2R)-2-((2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-метил)циклогексанола (12).

К раствору 2-((2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексанола, 14b, (0,10 г, 0,19 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли водный раствор гидроксида лития (1 мл 1н. раствора). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Полученный остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (0,1%  $\text{TfU-H}_2\text{O}$ /ацетонитрил) с получением желаемого продукта, 12.

ЖХМС FIA  $R_t=1,9$  мин, (M+1): 376,2.



13

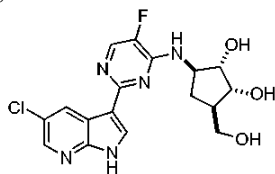


14

2-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанол (13).

ЖХМС FIA  $R_t=1,8$  мин, (M+1): 362,2.

2-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклопентанол (14).  
ЖХМС FIA  $R_t$ =1,0 мин, (M+1): 348,3.



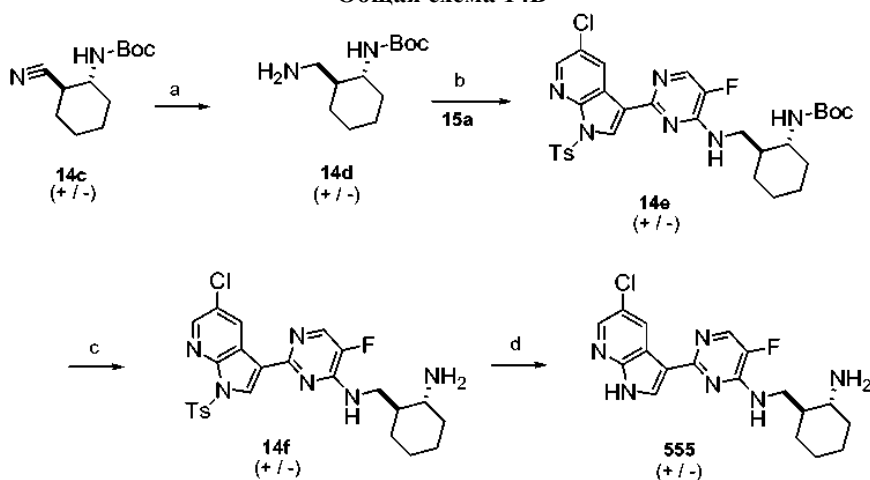
657

(1R,2S,3R,5R)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-5-(гидроксиметил)циклопентан-1, 2-диол (657).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,41 (с, 1H), 8,80 (д,  $J$ =2,3 Гц, 1H), 8,28 (д,  $J$ =2,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,17 (д,  $J$ =4,0 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,80-4,50 (м, 3H), 4,47 (дд,  $J$ =7,5, 14,8 Гц, 1H), 3,89 (дд,  $J$ =5,3, 6,3 Гц, 1H), 3,77 (дд,  $J$ =5,1, 5,0 Гц, 1H), 3,50-3,37 (м, 2H), 2,36-2,24 (м, 1H), 2,04 (дд,  $J$ =8,3, 13,5 Гц, 1H), 1,99 (с, 1H), 1,27 (тд,  $J$ =8,4, 4,4 Гц, 1H) и 1,21 (с, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t$ =3,0 мин, (M+1): 399,4.

#### Общая схема 14В



(a) Ni Ренея,  $\text{H}_2$  (50 фунтов/кв.дюйм), EtOH; (b) 15a, ТГФ, 70°C (c) ТФУ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (d) 1н. LiOH, ТГФ, 120°C.

Получение трет-бутил транс-2-(аминометил)циклогексилкарбамата (14d).

Раствор трет-бутил транс-2-цианоциклогексилкарбамата и Ni Ренея в абсолютном EtOH перемешивали в атмосфере  $\text{H}_2$  (50 фунтов/кв.дюйм) в течение 24 ч. Фильтрация и упаривание растворителя, затем флэш-хроматография ( $\text{SiO}_2$ , 0-20% MeOH- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , градиентное элюирование) дают целевое соединение, 14d, в виде рацемической смеси транс-изомеров (286 мг, 66%-ный выход): FIA (M+H): 229,33.

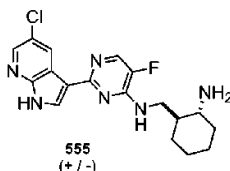
Получение трет-бутил транс-2-((2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексилкарбамата (14e).

Смесь 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина, 15a, (0,42 г, 0,90 ммоль) и трет-бутил транс-2-(аминометил)циклогексилкарбамата (0,24 г, 1,06 ммоль) нагревали в ТГФ (10 мл) при температуре 70°C. По прошествии 1,3 ч смесь концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография ( $\text{SiO}_2$ , 0-60% EA/Hex, градиентное элюирование) давала желаемое промежуточное соединение, трет-бутил транс-2-((2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексилкарбамат, 14e, в виде рацемической смеси транс-изомеров, которое обрабатывали в следующей реакции без дополнительной очистки (0,52 г, 92-ный выход).

Получение N-((транс-2-аминоциклогексил)метил)-2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (14f).

Раствор трет-бутил транс-2-((2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексилкарбамата, 14e, (0,52 г) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 мл) обрабатывали ТФУ (2,5 мл) в течение 30 мин. Раствор концентрировали в вакууме и полученный сырой продукт обрабатывали  $\text{CH}_3\text{CN}$  и концентрировали в вакууме несколько раз для удаления избытка ТФУ и, чтобы получить желаемый амин, 14f, в виде рацемической смеси транс-изомеров, в виде соли ТФУ, которая была достаточно чистой для использования в следующей реакции.

ЖХМС  $R_t$ =1,93 мин, (M+H): 529,0.



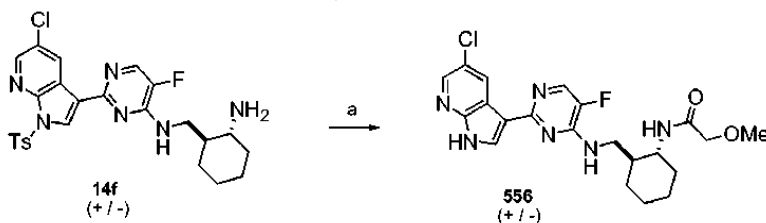
Получение N-((транс-2-аминоциклогексил)метил)-2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (555).

Раствор N-((транс-2-аминоциклогексил)метил)-2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин, 14f, (0,050 г, 0,077 ммоль) в ТГФ обрабатывали LiOH (0,5 мл, 1 М) при температуре 60°C. После выдерживания в течение 5 мин при температуре 120°C раствор разбавляли EtOAc и промывали насыщенным соевым раствором, фильтровали и концентрировали в вакууме. Препаративная ВЭЖХ давала желаемое соединение, 555, в виде рацемической смеси транс-изомеров (12 мг, 33%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,24 (д, J=4,4 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=5,8, 14,4 Гц, 1H), 3,73 (дд, J=4,3, 14,3 Гц, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,05-1,87 (м, 3H), 1,80 (м, 3H) и 1,48-1,39 (м, 4H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,9 мин, (M+H): 375,0.

#### Общая схема 14C



i: RCOCl, DIEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ii: 1н. LiOH, ТГФ, 120°C.

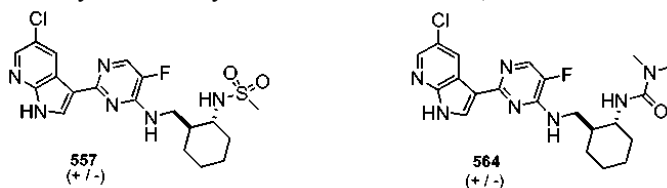
Получение N-(транс-2-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексил)-2-метоксиэтанамид (556).

В холодную смесь N-((транс-2-аминоциклогексил)метил)-2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (0,060 г, 0,093 ммоль) и <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,057 мл, 0,330 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 мл) при температуре 0°C, добавляли 2-метоксиацетилхлорид (0,010 г, 0,098 ммоль). Через 5 мин раствору давали нагреться до комнатной температуры. Спустя 3 ч смесь концентрировали в вакууме, помещали в ТГФ (1 мл) и обрабатывали LiOH (0,326 мл, 1,0 М раствор) при температуре 120°C в течение 10 мин. Полученную смесь охлаждали до комнатной температуры и расслаивали, водный слой экстрагировали с помощью EtOAc и объединенные органические фазы концентрировали в вакууме. Препаративная ВЭЖХ солей ТФУ (8,6 мг, 17%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,85-3,81 (м, 2H), 3,75 (д, J=8,5 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 1,97-1,77 (м, 5H) и 1,43-1,35 (м, 4H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,8 мин, (M+H): 446,8.

Следующие аналоги могут быть получены тем же способом, что и соединение 556.



Получение N-(транс-2-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексил)метансульфонамид (557).

Сульфонамид 557 получали в соответствии со способом, описанным для получения соединения 36 (схема 12B), используя N-((транс-2-аминоциклогексил)метил)-2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин, 14f, и метансульфонилхлорид, что давало желаемый продукт, 557, в виде рацемической смеси транс-изомеров.

<sup>1</sup>H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,45 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=4,5, 13,7 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=7,1, 13,8 Гц, 1H), 3,26-3,16 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,18-1,90 (м, 2H), 1,79-1,74 (м, 2H) и 1,50-1,25 (м, 4H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,8 мин, (M+H): 452,6.

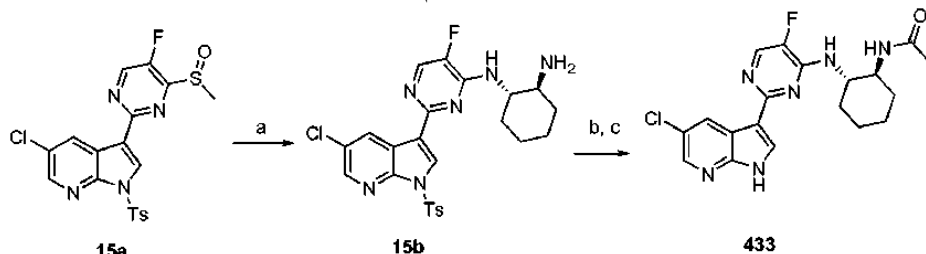
Получение 3-(транс-2-((2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)циклогексил)-1,1-диметилмочевин (564).

Мочевину 564 получали в соответствии со способом, описанным для получения соединения 20 (схема 12A), используя N-((транс-2-аминоциклогексил)метил)-2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин, 14f, и диметилкарбонилхлорид, что давало желаемый продукт, 564, в виде рацемической смеси транс-изомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (300,0 МГц, MeOD)  $\delta$  8,78 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,45 (д,  $J=4,2$  Гц, 1H), 8,37 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,26 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,12 (дд,  $J=4,5, 13,7$  Гц, 1H), 3,89 (дд,  $J=7,1, 13,8$  Гц, 1H), 3,26-3,16 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,18-1,90 (м, 2H), 1,79-1,74 (м, 2H) и 1,50-1,25 (м, 4H) м.д.

ЖХМС  $R_t=1,9$  мин, (M+H): 445,7.

#### Общая схема 15



(a) (1S,2S)-Циклогексан-1,2-диамин, ТГФ, 140°C; (b) AcCl,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (c) 1 M LiOH, DCE, 150°C, микроволновое излучение 20 мин.

Получение (1S,2S)-N<sup>1</sup>-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамина (15b).

5-Хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин, 15a, (0,25 г, 0,53 ммоль) и (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамин (0,12 г, 1,08 ммоль) растворяли в ТГФ (3,0 мл) и нагревали до температуры 140°C в течение 20 мин в запаянном сосуде. Растворитель упаривали в вакууме и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-15% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением продукта, 15b, в виде пенистого твердого вещества белого цвета (220 мг, 79%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,85 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,40 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,13-8,09 (м, 3H), 7,31-7,28 (м, 2H), 5,14 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 3,96-3,85 (м, 1H), 2,69 (тд,  $J=10,2, 4,7$  Гц, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,33 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 2,12-2,06 (м, 1H), 1,88-1,84 (м, 2H) и 1,60-1,21 (м, 4H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,33$  мин, (M+1): 515,2.

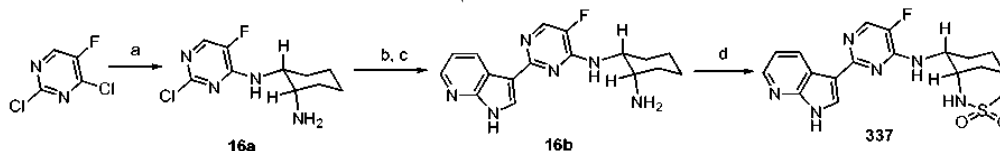
Получение N-[(1S,2S)-2-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]ацетамида (433).

(1S,2S)-N-[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,2-диамин, 15b, (0,100 г, 0,194 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл) и обрабатывали  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,075 г, 0,101 мл, 0,583 ммоль). Добавляли ацетилхлорид (0,021 мл, 0,291 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин. Летучие продукты упаривали при пониженном давлении, и остаток растворяли в дихлорэтане (2 мл) и обрабатывали LiOH (0,07 мл 1 M раствора, 0,971 ммоль). Реакционную смесь нагревали, используя микроволновое излучение при температуре 150°C в течение 10 мин. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (5 мл) и водой (5 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×5 мл) и объединенные органические экстракты сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме, что давало сырой продукт, который очищали путем хроматографии на силикагеле (0-15% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением N-[(1S,2S)-2-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]ацетамида, 433, (34 мг, 44%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -DMSO)  $\delta$  13,03 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 9,05 (с, 1H), 8,67 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,48 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 8,43 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,97 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,93-3,87 (м, 1H), 2,20-2,15 (м, 1H), 1,99-1,92 (м, 1H), 1,85-1,79 (м, 2H), 1,74 (с, 3H) и 1,52-1,36 (м, 4H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,41$  мин, (M+1): 403,4.

#### Общая схема 16



(a) Циклогексан-цис-1,2-диамин, изопропанол,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ; (b) 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , DME:DCE, 150°C, микроволновое излучение; (c) 1 M LiOH 150°C, микроволновое излучение; (d)  $\text{MeSO}_2\text{Cl}$ ,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , ДМФ:DCM.

Получение N<sup>1</sup>-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)циклогексан-цис-1,2-диамина (16a).

2,4-Дихлор-5-фторпиримидин (0,50 г, 2,99 ммоль) растворяли в изопропанол (7 мл) и обрабатывали  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (1,50 мл, 8,98 ммоль). Добавляли циклогексан-цис-1,2-диамин (0,46 г, 4,03 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упари-

вали и реакционную смесь разбавляли EtOAc (15 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (15 мл) и объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме, что давало сырой продукт. Полученный сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (5-30% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 16а (370 мг, 50%-ный выход) в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,13 (д, J=3,9 Гц, 1H) и 1,84-1,44 (м, 8H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=0,8 мин, (M+1): 245,1.

Получение N<sup>1</sup>-(5-фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамина (16b).

3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (0,26 г, 0,65 ммоль) растворяли в DME (8 мл) и обрабатывали N<sup>1</sup>-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)циклогексан-ди-1,2-диамином, 16а, (0,16 г, 0,65 ммоль). Добавляли Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,10 мг, 0,08 ммоль) и 2 М водный Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3,25 мл) и суспензию нагревали воздействием микроволнового излучения при температуре 150°C в течение 20 мин. Добавляли 1 М водный раствор LiOH (5 мл), и реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при температуре 150°C в течение еще 15 мин. Органический растворитель упаривали при пониженном давлении и водную фазу экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×20 мл). Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-100% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc) с получением продукта 16b (140 мг, 66%-ный выход) в виде пены коричневого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO) δ 12,14 (с, 1H), 8,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,29-8,22 (м, 3H), 7,81 (с, 2H), 7,28-7,19 (м, 2H), 4,55 (с, 1H), 3,74 (с, 1H) и 1,92-1,49 (м, 8H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,8 мин, (M+1): 327,2.

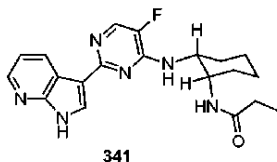
Получение N-[цис-2-[[5-фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]метансульфонамида (337).

N<sup>1</sup>-(5-Фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамин, 16b, (0,009 г, 0,027 ммоль) растворяли в смеси 8:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/DMF (1 мл) и обрабатывали <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>Net (0,019 мл, 0,110 ммоль) и метансульфонилхлоридом (0,006 мл, 0,083 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью ВЭЖХ, используя смесь 10-90% ацетонитрил/вода с 0,03% ТФУ, что давало соединение 337.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO) δ 12,47 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,45-8,34 (м, 3H), 7,29 (дд, J=4,8, 7,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,47-4,25 (м, 1H), 4,05-3,89 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 1,95-1,62 (м, 6H) и 1,49-1,24 (м, 2H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,3 мин, (M+1): 405,3.

Следующие соединения могут быть получены таким же способом, который представлен либо на схеме 15, либо на схеме 16:

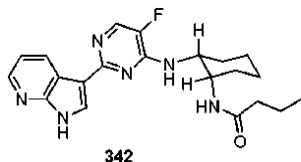


341

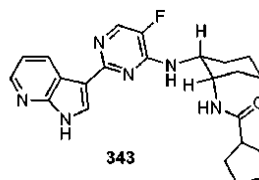
N-[цис-2-[[5-Фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-пропанамид (341).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO) δ 12,47 (с, 1H), 8,65 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,49-8,23 (м, 3H), 7,61 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=4,7, 8,0 Гц, 1H), 4,39 (д, J=19,5 Гц, 2H), 2,10 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,79-1,64 (м, 6H), 1,48 (д, J=6,4 Гц, 2H) и 0,91 (т, J=7,6 Гц, 3H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,3 мин, (M+1): 383,4.



342



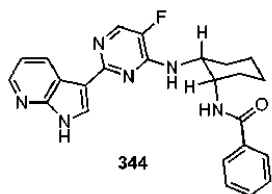
343

N-[цис-2-[[5-Фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-бутанамид (342).

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,5 мин, (M+1): 397,4.

N-[цис-2-[[5-Фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-циклопентанкарбоксамид (343).

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,7 мин, (M+1): 423,4.



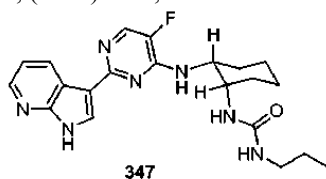
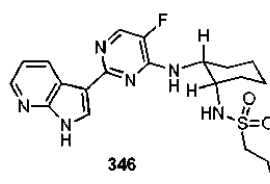
N-[(1R,2R)-2-[[5-Фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]бензамид (344).

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 431,4.

N-[(1R,2R)-2-[[5-Фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]пропан-1-сульфонамид (346).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,41 (с, 1H), 8,65 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 8,38-8,33 (м, 3H), 7,28 (дд,  $J=4,7, 7,9$  Гц, 1H), 7,06 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,88 (с, 1H), 2,83 (т,  $J=7,7$  Гц, 2H), 1,85-1,70 (м, 6H), 1,59 (кв,  $J=7,8$  Гц, 2H), 1,47-1,24 (м, 2H) и 0,82 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,6$  мин, (M+1): 433,3.



1-[(1R,2R)-2-[[5-Фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-пропилмочевина (347).

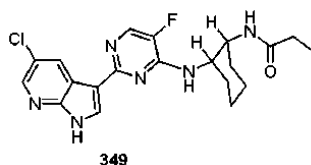
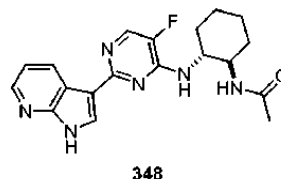
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,47 (с, 1H), 8,64 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 8,45-8,34 (м, 3H), 7,29 (дд,  $J=4,8, 7,8$  Гц, 1H), 7,06 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 4,47-4,25 (м, 1H), 4,05-3,89 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 1,95-1,62 (м, 6H) и 1,49-1,24 (м, 2H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 412,4.

N-[(1R,2R)-2-[[5-Фтор-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-ацетамид (348).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,53 (с, 1H), 8,66 (д,  $J=7,6$  Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,39-8,36 (м, 2H), 7,91 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 7,32 (дд,  $J=4,7, 7,9$  Гц, 1H), 4,08-3,94 (м, 1H), 3,86 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 2,13 (д,  $J=24,3$  Гц, 1H), 1,95 (д,  $J=10,2$  Гц, 1H), 1,81-1,73 (м, 2H), 1,73 (с, 3H) и 1,43-1,14 (м, 4H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,2$  мин, (M+1): 369,4.

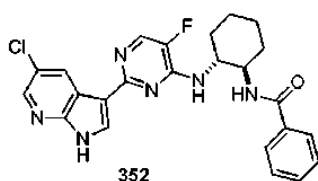
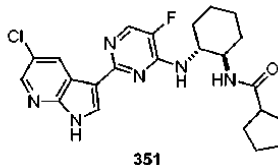


N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]пропанамид (349).

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 417,3.

N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]циклопентанкарбоксамид (351).

ЖХМС  $R_t=3,1$  мин, (M+1): 457,3.

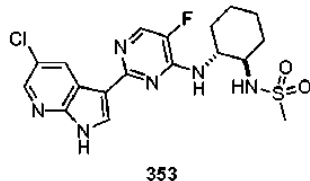


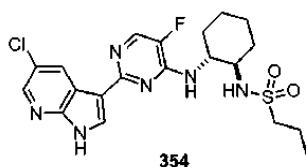
N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]бензамид (352).

ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+1): 465,3.

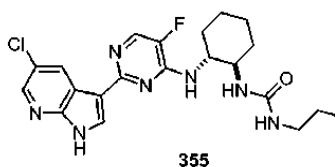
N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]метансульфонамид (353).

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 439,4.





354



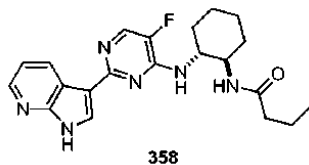
355

N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]пропан-1-сульфонамид (354).

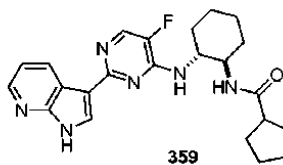
ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+1): 467,3.

1-[(1R,2R)-2-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]-3-пропилмочевина (355).

ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+1): 446,3.



358



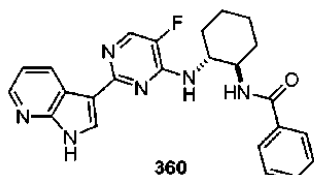
359

N-[(1R,2R)-2-[[5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]бутанамид (358).

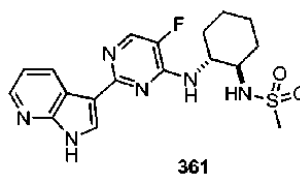
ЖХМС  $R_t=2,5$  мин, (M+1): 397,4.

N-[(1R,2R)-2-[[5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]циклопентанкарбоксамид (359).

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 423,4.



360



361

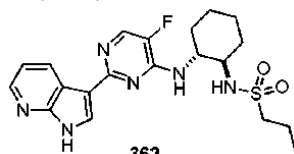
N-[(1R,2R)-2-[[Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]бензамид (360).

ЖХМС  $R_t=2,63$  мин, (M+1): 431,4.

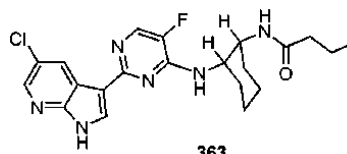
N-[(1R,2R)-2-[[5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]метансульфонамид (361).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,54 (с, 1H), 8,66 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 8,43-8,36 (м, 3H), 7,32 (дд,  $J=4,7$ , 7,9 Гц, 1H), 7,21 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 4,16 (д,  $J=9,3$  Гц, 1H), 3,35 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 2,91 (д,  $J=8,9$  Гц, 3H), 2,12-2,02 (м, 2H), 1,79-1,73 (м, 2H) и 1,64-1,15 (м, 4H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 405,3.



362



363

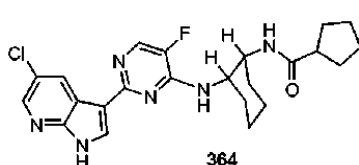
N-[(1R,2R)-2-[[5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]пропан-1-сульфонамид (362).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,43 (с, 1H), 8,68 (д,  $J=7,9$  Гц, 1H), 8,38-8,33 (м, 3H), 7,29 (дд,  $J=4,7$ , 7,8 Гц, 1H), 7,17 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,14 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 3,33-3,26 (м, 1H), 3,07-2,89 (м, 2H), 2,07 (д,  $J=12,6$  Гц, 2H), 1,76 (д,  $J=7,9$  Гц, 2H), 1,61-1,33 (м, 6H) и 0,90 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H) м.д.

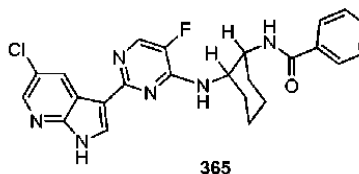
ЖХМС  $R_t=2,6$  мин, (M+1): 433,3.

N-[(Транс-2-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]бутанамид (363).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 431,3.



364



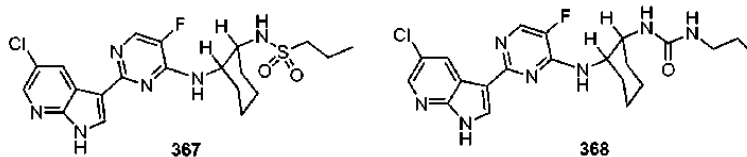
365

N-[(Транс-2-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]циклопентанкарбоксамид (364).

ЖХМС  $R_t=3,1$  мин, (M+1): 457,3.

N-[(Транс-2-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]бензамид (365).

ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+1): 465,3.

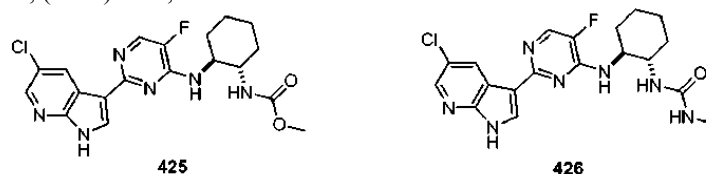


N-[(Транс-2-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]пропан-1-сульфонамид (367).

ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+1): 467,3.

1-[(Транс-2-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]-3-пропилмочевина (368).

ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+1): 446,3.



Метил N-[(1S,2S)-2-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]карбамат (425).

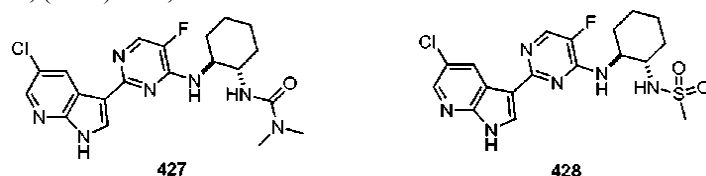
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  13,02 (с, 1H), 9,10 (с, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,44-8,40 (м, 2H), 7,26 (д,  $J=6,5$  Гц, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,66 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 3,48 (с, 3H), 2,13 (с, 1H), 2,02 (д,  $J=9,2$  Гц, 1H), 1,78 (д,  $J=9,6$  Гц, 2H) и 1,47-1,34 (м, 4H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,1$  мин, (M+1): 419,2.

1-[(1S,2S)-2-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]-3-метилмочевина (426).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,56 (с, 1H), 8,70 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,35 (дд,  $J=2,4, 6,8$  Гц, 2H), 8,28 (д,  $J=4,2$  Гц, 1H), 5,99 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 5,80-5,63 (м, 1H), 3,91-3,87 (м, 1H), 3,66-3,45 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,30 (д,  $J=13,0$  Гц, 1H), 2,04 (д,  $J=46,9$  Гц, 1H), 1,78 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H) и 1,56-1,23 (м, 4H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,5$  мин, (M+1): 419,5.



3-[(1S,2S)-2-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]-1,1-диметилмочевина (427).

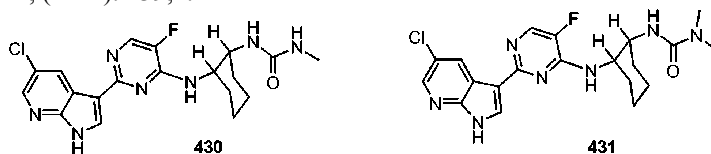
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,59 (с, 1H), 8,72 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,41 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 8,35 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,29 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,19 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,78-3,69 (м, 1H), 2,68 (с, 6H), 2,31 (д,  $J=11,6$  Гц, 1H), 1,95 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 1,79 (д,  $J=10,4$  Гц, 2H) и 1,60-1,32 (м, 4H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 432,4.

N-[(1S,2S)-2-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]метансульфонамид (428).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,54 (с, 1H), 8,72 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,38-8,29 (м, 3H), 7,82 (с, 1H), 7,21 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 4,52 (ушир.с, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 2,92 (с, 3H), 2,09 (д,  $J=12,8$  Гц, 2H), 1,78 (ушир.с, 2H) и 1,49-1,39 (м, 4H) м.д.;

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 439,4.



1-[(1S,2S)-2-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]-3-метилмочевина (430).

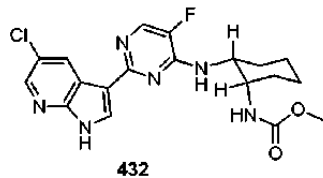
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,61 (с, 1H), 8,68 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,39-8,31 (м, 4H), 6,12 (д,  $J=6,7$  Гц, 1H), 5,91-5,83 (м, 1H), 4,29-4,13 (м, 1H), 4,02-3,91 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 1,93 (д,  $J=12,8$  Гц, 1H) и 1,74-1,53 (м, 7H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,6$  (M+1): 418,5.

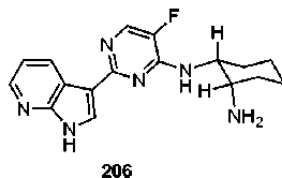
3-[цис-2-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-1,1-диметилмочевина (431).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,54 (с, 1H), 8,68 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,33-8,29 (м, 3H), 7,96 (с, 1H), 5,72 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 4,10 (с, 1H), 2,76 (с, 6H), 1,96-1,87 (м, 2H), 1,74-1,63 (м, 4H) и 1,55-1,45 (м, 2H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,8$  (M+1): 432,4.



432



206

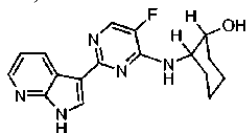
Метил N-[цис-2-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]карбамат (432).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,54 (с, 1H), 8,67 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,35-8,29 (м, 3H), 7,62 (с, 1H), 7,05 (д,  $J=7,2$  Гц, 1H), 4,50-4,40 (м, 1H), 4,20-4,10 (м, 1H), 3,46 (с, 3H), 1,87 (д,  $J=10,9$  Гц, 2H), 1,71-1,65 (м, 4H) и 1,43 (д,  $J=7,4$  Гц, 2H) м.д.

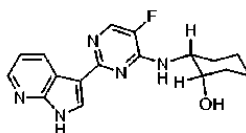
ЖХМС  $R_t=2,9$  (M+1): 419,4.

N-[5-Фтор-2-(1Н-пирроло[5,4-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]циклогексан-цис-1,2-диамин (206).

ЖХМС  $R_t=1,9$  (M+1): 327,2.



207



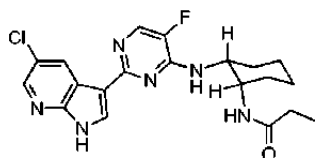
277

Транс-2-[[5-фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексанол (207).

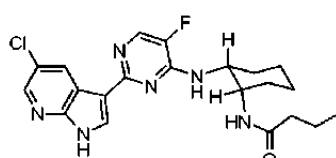
ЖХМС  $R_t=2,2$  мин, (M+1): 328,2.

цис-2-[[5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексанол (277).

ЖХМС  $R_t=1,6$  мин, (M+1): 328,2.



333



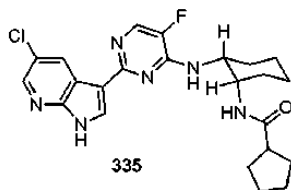
334

N-[цис-2-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]пропанамид (333).

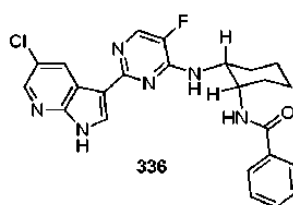
ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 417,4.

N-[цис-2-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]бутанамид (334).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 431,4.



335



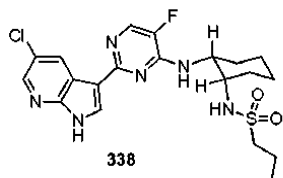
336

N-[цис-2-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]циклопентанкарбоксамид (335).

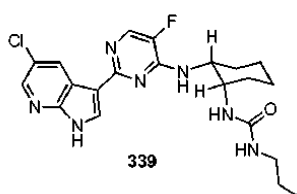
ЖХМС  $R_t=3,1$  мин, (M+1): 457,3.

N-[цис-2-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]бензамид (336).

ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+1): 465,4.



338



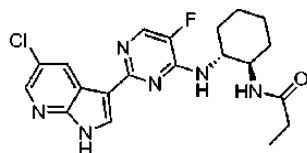
339

N-[цис-2-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]пропан-1-сульфонамид (338).

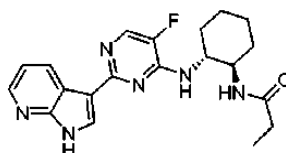
ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 467,3.

1-[цис-2-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-пропилмочевина (339).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 446,3.



350



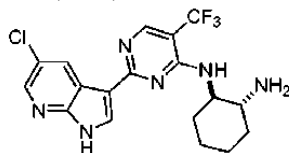
356

1-[транс-2-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]-3-пропилмочевина (350).

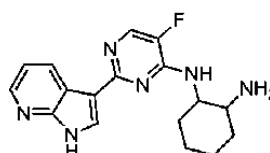
ЖХМС  $R_t=2,6$  мин, (M+1): 403,3.

N-[(1R,2R)-2-[[5-фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]пропанамид (356).

ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, (M+1): 383,4.



31



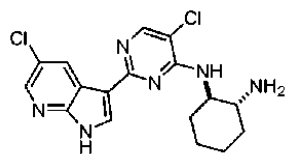
4

(1R,2R)-N<sup>1</sup>-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамин (31).

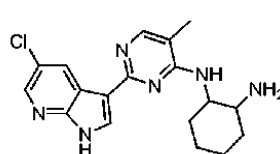
ЖХМС  $R_t=2,2$  мин, (M+1): 411,2.

N<sup>1</sup>-(5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамин (4).

ЖХМС  $R_t=2,2$  мин, (M+1): 327,2.



115



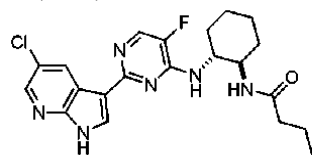
116

(1R,2R)-N<sup>1</sup>-(5-Хлор-2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамин (115).

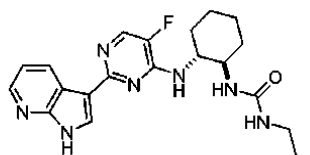
ЖХМС  $R_t=1,3$  мин, (M+1): 377,2.

N<sup>1</sup>-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамин (116).

ЖХМС  $R_t=3,3$  мин, (M+1): 357,2.



369



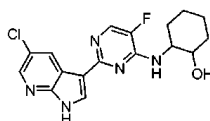
370

N-[(1R,2R)-2-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]бутанамид (369).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+1): 431,3.

1-[(1R,2R)-2-[[5-Фтор-2-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-пропилмочевина (370).

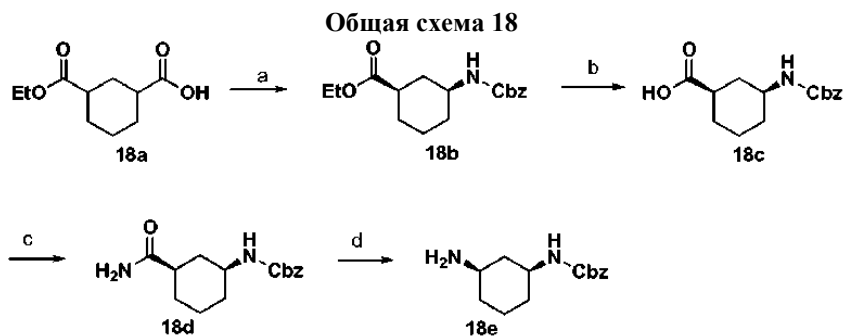
ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 412,4.



412

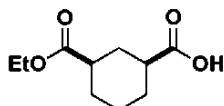
2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-(2-метоксициклогексил)пиримидин-4-амин (412).

ЖХМС  $R_t=3,5$  мин, (M+1): 376,4.



i: DPPA, Et<sub>3</sub>N, толуол, 110°C; ii: BnOH, 85°C; (b) LiOH, ТГФ: H<sub>2</sub>O; (c) Bosc<sub>2</sub>O, пиридин, NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>, диоксан; (d) BTIB, CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O.

Получение (1S,3R)-3-(этоксикарбонил)циклогексанкарбоновой кислоты (18a).



(1S,3R)-3-(Этоксикарбонил)циклогексанкарбоновая кислота может быть получена в соответствии со способами, описанными в литературе: Barnett, C.J., Gu, R.L., Kobierski, M.E., WO 2002/024705, Stereoselective process for preparing cyclohexyl amine derivatives.

Получение этил (1R, 3S)-3-бензилоксикарбониламиноциклогексанкарбоксилата (18b).

(1S,3R)-3-(Этоксикарбонил)циклогексанкарбоновую кислоту, 18a, (10,0 г, 49,9 ммоль) растворяли в толуоле (100 мл) и обрабатывали триэтиламино (7,6 мл, 54,9 ммоль) и DPPA (12,2 мл, 54,9 ммоль). Полученный раствор нагревали до температуры 110°C и перемешивали в течение 1 ч. После охлаждения до температуры 70°C добавляли бензиловый спирт (7,7 мл, 74,9 ммоль) и смесь нагревали при температуре 85°C в течение ночи. Полученный раствор охлаждали до комнатной температуры, выливали в EtOAc (150 мл) и воду (150 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2×75 мл) и объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл) и насыщенным соевым раствором (100 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/гексаны) с получением 18b (15,3 г, содержащий ~25% бензиловый спирт), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение (1R,3S)-3-бензилоксикарбониламиноциклогексанкарбоновой кислоты (18c).

Этил (1R,3S)-3-бензилоксикарбониламиноциклогексанкарбоксилат, 18b, (36 г, 117,9 ммоль) растворяли в ТГФ (144,0 мл) и обрабатывали раствором LiOH (5,647 г, 235,8 ммоль) в воде (216,0 мл). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), промывали метиловым трет-бутиловым эфиром (150 мл) и устанавливали pH 3 путем добавления 3н. HCl. Кислый раствор экстрагировали с помощью EtOAc (3×100 мл) и объединенные органические слои промывали водой и насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме.

Сырой продукт растирали в метиловом трет-бутиловом эфире (30 мл) и фильтровали с получением первой партии кристаллов. Фильтрат обрабатывали гептаном (20 мл), концентрировали до 30 мл и оставляли стоять при комнатной температуре в течение 3 ч с получением второй партии кристаллов, которую собирали путем фильтрации с общим количеством 14,4 г (44-й выход) 18c.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38-7,33 (м, 5H), 5,11 (с, 2H), 4,68 (с, 1H), 3,55 (с, 1H), 2,44 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,32 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,03-1,86 (м, 3H) и 1,48-0,88 (м, 4H) м.д.

Получение бензил N-[(1S,3R)-3-карбамоилциклогексил]карбамата (18d).

К раствору (1R,3S)-3-бензилоксикарбониламиноциклогексанкарбоновой кислоты, 18c, (10,0 г, 36,1 ммоль) в 1,4-диоксане (300 мл) добавляли пиридин (2,9 мл, 36,1 ммоль), затем ди-трет-бутилдикарбонат (10,7 мл, 46,9 ммоль) и бикарбонат аммония (10,1 г, 126,2 ммоль). Через 3 ч добавляли другую часть ди-трет-бутилдикарбоната (1,5 г, 6,8 ммоль) и бикарбоната аммония (1,5 г, 6,8 ммоль) и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь гасили путем добавления 2н. HCl (400 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Полученную суспензию фильтровали при пониженном давлении, промывали 2н. HCl (50 мл), водой (8×50 мл) и гексаном (3×50 мл) и сушили в вакууме с получением бензил N-[(1S,3R)-3-карбамоилциклогексил]карбамата, 18d, (9,1 г, 91%) в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40-7,24 (м, 5H), 5,08 (с, 2H), 3,58-3,44 (м, 1H), 2,38-2,21 (м, 1H), 2,17 (д, J=12,7, 1H), 2,05-1,78 (м, 8H), 1,54-0,97 (м, 5H).

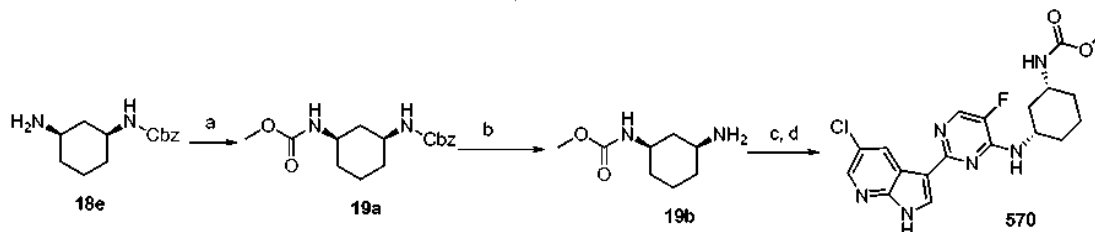
Получение бензил N-[(1S,3R)-3-аминоциклогексил]карбамата (18e).

Бензил N-[(1S,3R)-3-карбамоилциклогексил]карбамат, 18d, (9,1 г, 32,9 ммоль) суспендировали в смеси ацетонитрила (100 мл) и воды (100 мл) и обрабатывали бис-(трифторацетокси)йодбензолом (15,5 г, 36,1 ммоль). Суспензию оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи и затем гасили с помощью 1н. HCl (100 мл). После упаривания ацетонитрила кислый водный раствор промывали

EtOAc (2×150 мл). Устанавливали pH щелочным путем добавления твердого КОН и полученную эмульсию экстрагировали с помощью EtOAc (3×200 мл). Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением продукта 18e (6,2 г, 75-й выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31-7,45 (м, 5H), 5,11 (с, 2H), 4,90 (ушир.с, 1H), 3,58 (ушир.с, 1H), 2,72-2,97 (м, 1H), 2,14 (д, J=11,90 Гц, 1H), 1,87-2,02 (м, 1H), 1,73-1,87 (м, 2H), 1,21-1,46 (м, 1H), 0,89-1,18 (м, 3H).

#### Общая схема 19



(a) MeOCOC(OMe)Cl, Et<sub>3</sub>N, ТГФ; (b) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOH; (c) 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин, ТГФ, 130°C, микроволновое излучение; (d) LiOH, 130°C, микроволновое излучение.

Получение метил N-[(1R,3S)-3-бензилоксикарбониламино]циклогексилкарбамата (19a).

Бензил N-[(1S,3R)-3-амино]циклогексилкарбамат, 18e, (0,99 г, 3,99 ммоль) растворяли в ТГФ (20 мл) и обрабатывали метилхлорформиатом (0,62 мл, 7,97 ммоль), затем триэтиламино (1,67 мл, 11,96 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли смесью 1:3 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:EtOAc (130 мл) и промывали 1н. HCl (50 мл) и 2н. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением желаемого продукта, 19a, в виде твердого вещества белого цвета (1,09 г, 89%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21-7,37 (м, 5H), 5,02 (с, 2H), 4,26-4,62 (м, 1H), 3,58 (с, 3H), 3,34-3,54 (м, 2H), 2,24 (д, J=11,71 Гц, 1H), 1,82-2,03 (м, 2H), 1,72 (дт, J=3,14, 13,93 Гц, 1H), 1,23-1,44 (м, 1H), 0,79-1,02 (м, 3H).

Получение метил N-[(1R,3S)-3-амино]циклогексилкарбамата (19b).

Метил N-[(1R,3S)-3-бензилоксикарбониламино]циклогексилкарбамат, 19a, (1,09 г, 3,56 ммоль) растворяли в этаноле (100 мл) и обрабатывали 10% Pd/C (0,38 г, 0,36 ммоль). Колбу закрывали, дегазировали и насыщали водородом из баллона и оставляли перемешиваться в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали в атмосфере азота и концентрировали в вакууме с получением продукта, 19b, в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,31-3,56 (м, 1H), 3,03 (с, 4H), 2,81 (т, J=10,67 Гц, 1H), 2,03-2,20 (м, 1H), 1,71-2,01 (м, 3H), 1,27-1,49 (м, 1H), 0,92-1,14 (м, 3H).

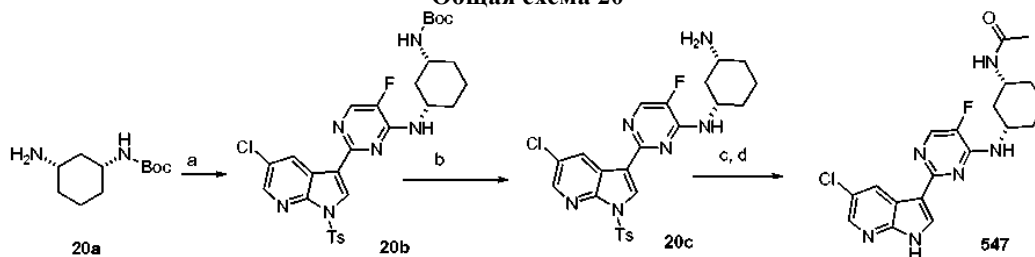
Получение метил N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексилкарбамата (570).

5-Хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин, 19b, (2,04 г, 4,39 ммоль) и метил N-[(1R,3S)-3-амино]циклогексилкарбамат (0,60 г, 3,14 ммоль) суспендировали в ТГФ (16 мл) и нагревали воздействием микроволнового излучения при температуре 130°C в течение 20 мин. Добавляли гидроксид лития (15,67 мл 1 М раствора, 15,67 ммоль) и полученную смесь нагревали при воздействии микроволнового излучения в течение 20 мин при температуре 130°C. Полученный раствор разбавляли водой (150 мл) и этилацетатом (200 мл) и слои разделяли. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (100 мл) и органические слои объединяли, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (40-100% EtOAc/гексаны), затем обработкой чистых фракций 4н. HCl в диоксане, чтобы получить гидрохлорид соединения, 570, в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,97 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,26-4,18 (м, 1H), 3,71-3,52 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,36 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,18 (д, J=10,7 Гц, 1H), 2,04-1,86 (м, 2H), 1,57 (с, 1H) и 1,43-1,15 (м, 3H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,0 мин, (M+1): 419,4 (M-1): 417,3.

## Общая схема 20



(a) 5-Хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-*b*]пиридин, ТГФ; (b)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , трифторуксусная кислота; (c) ацетилхлорид,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ТГФ; (d)  $\text{LiOH}$ ,  $130^\circ\text{C}$ , микроволновое излучение.

Получение трет-бутил *N*-[(1*R*,3*S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамата (20b).

трет-Бутил *N*-[(1*R*,3*S*)-3-аминоциклогексил]карбамат, 20a, (0,15 г, 0,70 ммоль) и 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-*b*]пиридин, 1a, (0,49 г, 1,05 ммоль) растворяли в ТГФ (30 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали в два захода с помощью хроматографии на силикагеле - сначала с (0-10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), второй раз с (10-50%  $\text{EtOAc}/\text{гексан}$ ) с получением трет-бутил *N*-[(1*R*,3*S*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамата (20b) (330 мг, 38%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,74 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,38 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,09 (т,  $J=3,3$  Гц, 2H), 7,29 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 5,02 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,47 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 4,25-4,16 (м, 1H), 3,68 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 2,48 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,26 (д,  $J=12,8$  Гц, 1H), 2,11 (д,  $J=11,9$  Гц, 1H), 1,95-1,89 (м, 1H), 1,69-1,56 (м, 1H), 1,44 (с, 9H) и 1,28-1,11 (м, 3H) м.д.

Получение (1*R*,3*S*)-*N*<sup>1</sup>-[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамина (20c).

трет-Бутил *N*-[(1*S*,3*R*)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамат, 20b, (0,33 г, 0,53 ммоль) растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (2 мл). После перемешивания в течение 2 ч растворитель упаривали при пониженном давлении и полученный остаток пропускали через колонку с карбонатом на полимерной подложке, чтобы получить свободное основание (1*R*,3*S*)-*N*<sup>1</sup>-[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамина, 20c, (0,25 г, 0,43 ммоль, 81%).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,76 (дд,  $J=2,4, 6,3$  Гц, 1H), 8,52-8,49 (м, 1H), 8,39 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,14-8,04 (м, 3H), 7,29 (д,  $J=7,5$  Гц, 2H), 5,61 (с, 1H), 4,28-4,16 (м, 1H), 3,19-3,10 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,08-1,90 (м, 3H), 1,63-1,50 (м, 1H) и 1,40-1,17 (м, 3H) м.д.

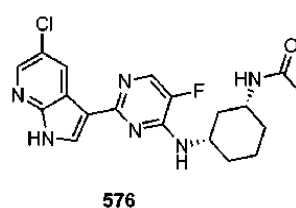
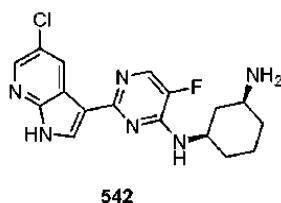
Получение *N*-[(1*R*,3*S*)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]ацетамида (547).

(1*R*,3*S*)-*N*<sup>1</sup>-[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамин, 20c, (0,050 г, 0,097 ммоль) растворяли в ТГФ (1,0 мл) и обрабатывали триэтиламино (0,041 мл, 0,290 ммоль) и ацетилхлоридом (0,013 мл, 0,190 ммоль). После перемешивания в течение ночи растворитель упаривали и остаток помещали в ТГФ (1,0 мл) и обрабатывали 1 М  $\text{LiOH}$  (1,0 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при температуре  $130^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью ВЭЖХ, используя 5-70%  $\text{H}_2\text{O}/\text{ацетонитрил}$  с 0,1% ТФУ. Очищенные фракции концентрировали досуха, чтобы получить ТФУ соль продукта, которую растворяли в  $\text{MeOH}$  и пропускали через полимерносвязанный карбонатный картридж, чтобы получить свободное основание продукта 547.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{MeOD}$ )  $\delta$  8,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д,  $J=4,1$  Гц, 1H), 4,23 (т,  $J=11,4$  Гц, 1H), 3,90 (т,  $J=11,4$  Гц, 1H), 2,35 (д,  $J=11,6$  Гц, 1H), 2,20 (д,  $J=12,5$  Гц, 1H), 2,00 (д,  $J=15,9$  Гц, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,67 (дд,  $J=26,3, 13,2$  Гц, 1H), 1,53-1,06 (м, 3H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,1$  мин,  $(M+1)$ : 403,2.

Следующие соединения могут быть получены способами, подобными тем, которые представлены на схемах 19 и 20:



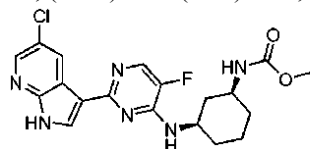
(1R,3S)-N<sup>1</sup>-[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамин (542).

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,4 мин, (M+1): 361,4.

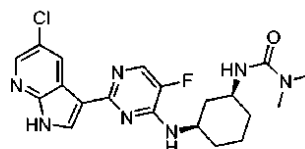
N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]ацетамид (576).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,23 (т, J=11,4 Гц, 1H), 3,90 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,35 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,20 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,00 (д, J=15,9 Гц, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,67 (дд, J=26,3, 13,2 Гц, 1H), 1,53-1,06 (м, 3H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,8 мин, (M+1): 403 (M-1): 401,4.



548



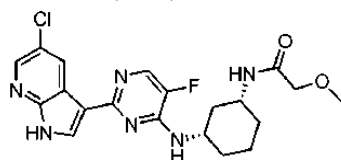
549

Метил N-[(1S,3R)-3-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]карбамат (548).

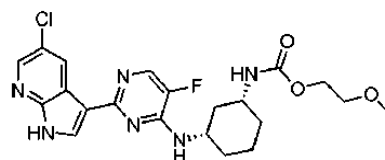
ЖХМС R<sub>t</sub>=2,8 мин, (M+1): 419,5.

3-[(1S,3R)-3-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]-1,1-диметилмочевина (549).

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,6 мин, (M+1): 432,5.



591



592

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]-2-метоксиацетамид (591).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,29-4,21 (м, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,34 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,21 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,74-1,62 (м, 1H) и 1,54-1,28 (м, 3H) м.д.

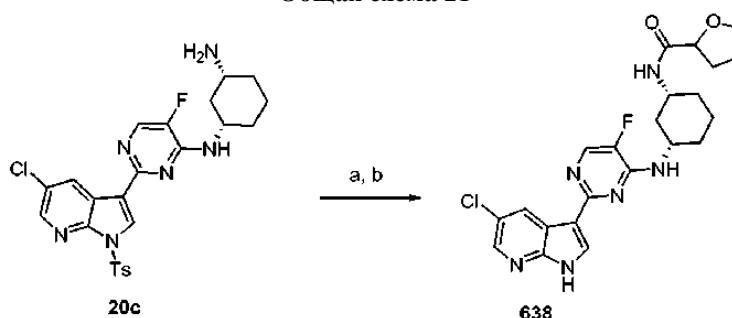
ЖХМС R<sub>t</sub>=2,6 мин, (M+1): 433,4.

2-Метоксиэтил N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамат (592).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,84 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=3,97 Гц, 1H), 4,18-4,34 (м, 1H), 4,14 (ушир.с, 2H), 3,49-3,74 (м, 3H), 3,3 (с, 3H), 2,38 (д, J=9,06 Гц, 1H), 2,19 (д, J=13,41 Гц, 1H), 1,84-2,11 (м, 2H), 1,51-1,78

(м, 1H), 1,12-1,47 (м, 3H) м.д. ЖХМС R<sub>t</sub>=2,5 мин, (M+1): 463,4.

#### Общая схема 21



20с

638

(a) Тетрагидрофуран-2-карбоновая кислота, EDC, HOBT, DIPEA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, комн. темп. (комнатная температура); (b) LiOH, 130°C, микроволновое излучение.

Получение гидрохлорида N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]тетрагидрофуран-2-карбоксамида (638).

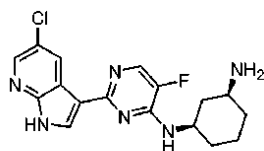
К раствору (1S,3R)-N<sup>1</sup>-[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамина, 20с, (60 мг, 0,12 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 мл) добавляли тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту (20,3 мг, 0,17 ммоль), EDC (26,8 мг, 0,14 ммоль), HOBT (17,8 мг, 0,12 ммоль) и DIPEA (60,2 мг, 0,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении, и остаток растворяли в ТГФ (4 мл) и обрабатывали 1 М водным раствором гидроксида лития (3,0 мл, 3,0 ммоль). Реакционную смесь

нагревали воздействием микроволнового излучения при температуре 130°C в течение 20 мин. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью ВЭЖХ, используя 5-70% MeOH/H<sub>2</sub>O с 6 mM HCl в течение 15 мин. Очищенные фракции концентрировали, чтобы получить гидрохлорид N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]тетрагидрофуран-2-карбоксамида, 638.

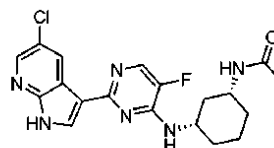
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,55 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,46-8,45 (м, 1H), 8,29-8,27 (м, 2H), 4,28 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,00-3,87 (м, 3H), 2,36-2,16 (м, 3H), 2,00-1,91 (м, 5H) и 1,75-1,41 (м, 4H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=3,77 мин, (M+1): 459,37, (M-1): 457,35.

Следующие соединения могут быть получены способами, подобными тем, которые представлены на схемах 19-21:



542



576

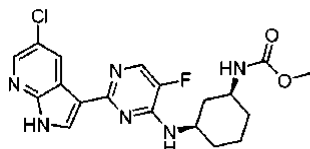
(1R,3S)-N<sup>1</sup>-[2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамин (542).

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,4 мин, (M+1): 361,4.

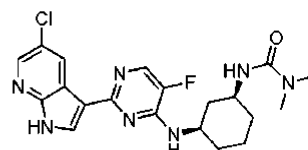
N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]ацетамид (576).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,23 (т, J=11,4 Гц, 1H), 3,90 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,35 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,20 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,00 (д, J=15,9 Гц, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,67 (дд, J=26,3, 13,2 Гц, 1H), 1,53-1,06 (м, 3H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,8 мин, (M+1): 403, (M-1): 401,4.



548



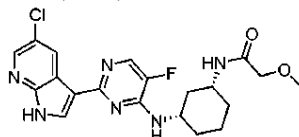
549

Метил N-[(1S,3R)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]карбамат (548).

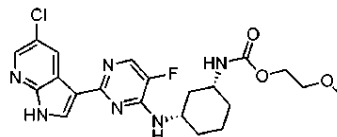
ЖХМС R<sub>t</sub>=2,8 мин, (M+1): 419,5.

3-[(1S,3R)-3-[[2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]-1,1-диметилмочевина (549).

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,6 мин, (M+1): 432,5.



591



592

N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]-2-метоксиацетамид (591).

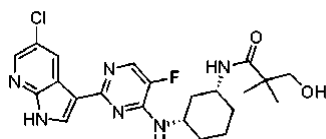
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,29-4,21 (м, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,34 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,21 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,74-1,62 (м, 1H) и 1,54-1,28 (м, 3H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,6 мин, (M+1): 433,4.

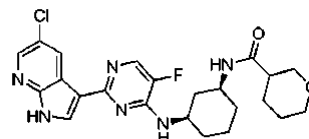
2-Метоксиэтил N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамат (592).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,84 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=3,97 Гц, 1H), 4,18-4,34 (м, 1H), 4,14 (ушир.с, 2H), 3,49-3,74 (м, 3H), 3,3 (с, 3H), 2,38 (д, J=9,06 Гц, 1H), 2,19 (д, J=13,41 Гц, 1H), 1,84-2,11 (м, 2H), 1,51-1,78 (м, 1H), 1,12-1,47 (м, 3H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,5 мин, (M+1): 463,4.



650



633

Гидрохлорид N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-гидрокси-2,2-диметилпропанамида (650).

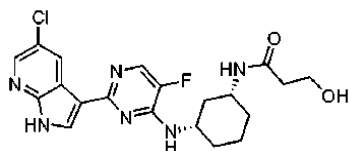
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,56-8,54 (м, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,30 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,29 (т, J=11,4 Гц, 1H), 3,93 (т, J=11,6 Гц, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,34 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,18 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,73-1,37 (м, 4H) и 1,15 (с, 6H) м.д.

ЖХМС  $R_t$ =3,79 мин, (M+1): 461,38, (M-1): 459,4.

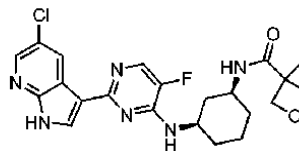
Гидрохлорид N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]тетрагидропиран-3-карбоксамида (633).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,64 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,39 (т, J=11,9 Гц, 1H), 3,93-3,82 (м, 3H), 3,54-3,30 (м, 2H), 2,52-2,43 (м, 1H), 2,37-2,33 (м, 1H), 2,20 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,90-1,88 (м, 1H), 1,83-1,63 (м, 4H) и 1,59-1,26 (м, 3H) м.д.

ЖХМС  $R_t$ =3,25 мин, (M+1): 473,42, (M-1): 471,1.



634



635

Гидрохлорид N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-гидроксипропанамида (634).

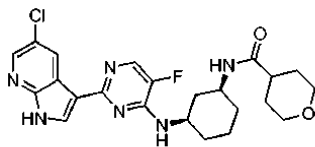
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,61 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,37 (т, J=11,2 Гц, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,42 (т, J=5,5 Гц, 3H), 2,20 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,03 (д, J=11,0 Гц, 2H) и 1,76-1,29 (м, 4H) м.д.

ЖХМС  $R_t$ =3,47 мин, (M+1): 433,21, (M-1): 431,3.

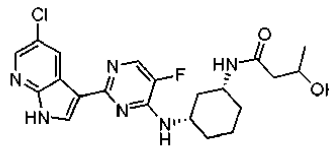
Гидрохлорид N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-метилоксетан-3-карбоксамида (635).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,48-8,45 (м, 2H), 8,29-8,23 (м, 2H), 4,84 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,38 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,26-4,23 (м, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,77-3,62 (м, 2H), 2,36 (с, 1H), 2,18 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,02 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,70-1,25 (м, 4H) и 1,59 (с, 3H) м.д.

ЖХМС  $R_t$ =3,12 мин, (M+1): 459,38, (M-1): 457,4.



636



640

Гидрохлорид N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]тетрагидропиран-4-карбоксамида (636).

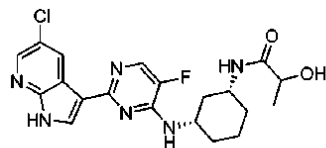
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,64 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,44-4,36 (м, 1H), 3,96-3,87 (м, 3H), 3,47-3,37 (м, 2H), 2,49-2,35 (м, 2H), 2,21 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,02 (д, J=11,9 Гц, 2H) и 1,83-1,23 (м, 8H) м.д.

ЖХМС  $R_t$ =3,12 мин, (M+1): 473,4, (M-1): 471,4.

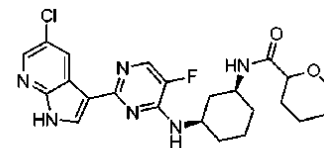
Гидрохлорид N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-гидроксипропанамида (640).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,43 (т, J=11,9 Гц, 1H), 4,14 (кв, J=6,1 Гц, 1H), 3,94 (т, J=11,9 Гц, 1H), 2,40-2,19 (м, 4H), 2,03 (д, J=8,2 Гц, 2H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,59-1,44 (м, 3H) и 1,18 (д, J=6,1 Гц, 3H) м.д.

ЖХМС  $R_t$ =3,37 мин, (M+1): 447,41, (M-1): 445,1.



642



651

Гидрохлорид N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-2-гидроксипропанамида (642).

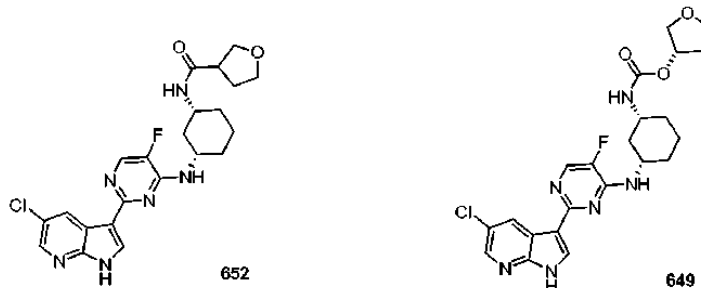
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,68 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,98 (м, 1H), 2,41 (с, 1H), 2,23 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,04 (д, J=11,0 Гц, 2H) и 1,77-1,36 (м, 7H) м.д.

ЖХМС  $R_t=3,52$  мин, (M+1): 433,58, (M-1): 431,3.

Гидрохлорид N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]тетрагидропиран-2-карбоксамид (651).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,56-8,51 (м, 2H), 8,33-8,29 (м, 2H), 4,30 (д,  $J=3,0$  Гц, 1H), 3,98 (дд,  $J=11,5, 23,4$  Гц, 2H), 3,83-3,79 (м, 1H), 3,55 (т,  $J=8,9$  Гц, 1H), 2,35 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 2,19 (д,  $J=11,2$  Гц, 1H), 2,03-1,90 (м, 4H) и 1,73-1,37 (м, 8H) м.д.

ЖХМС  $R_t=4,1$  мин, (M+1): 473,41, (M-1): 471,4.



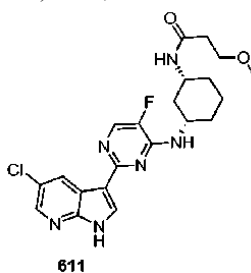
Гидрохлорид N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]тетрагидрофуран-3-карбоксамид (652).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,72 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,42 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,34 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,51-4,43 (м, 1H), 4,02-3,88 (м, 3H), 3,86-3,78 (м, 2H), 3,07-3,02 (м, 1H), 2,42 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 2,25 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 2,19-2,06 (м, 4H) и 1,79-1,35 (м, 4H) м.д.

ЖХМС  $R_t=3,9$  мин, (M+1): 459,41, (M-1): 457,4.

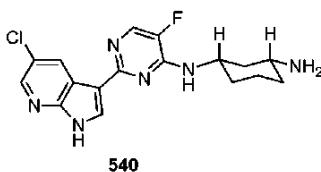
(S)-Тетрагидрофуран-3-ил (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексилкарбамат (649).

ЖХМС  $R_t=3,3$  мин, (M+1): 475,37, (M-1): 473,35.



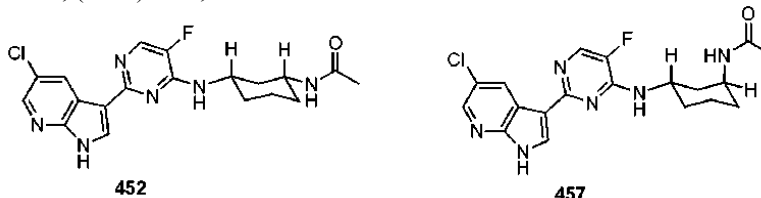
N-((1R,3S)-3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-циклогексил)-3-метоксипропанамид (611).

ЖХМС  $R_t=2,0$  мин, (M+1): 447,4, (M-1): 445,4.



N-[2-(5-Хлор-1H-пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-цис-1,3-диамин (540).

ЖХМС  $R_t=1,4$  мин, (M+1): 361,5.

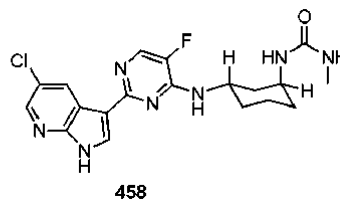
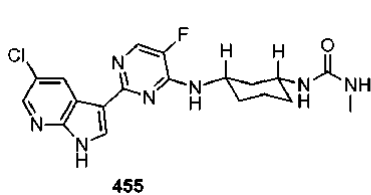


N-[цис-3-[[2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-ацетамид (452) (получали исходя из цис/транс 1,3-диаминоциклогексана; отделяли с помощью ВЭЖХ от транс-диастереомера).

ЖХМС  $R_t=1,3$  мин, (M+1): 403,1, (M-1): 401,1.

N-[Транс-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]ацетамид (457) (отделяли с помощью ВЭЖХ от цис-диастереомера).

ЖХМС  $R_t=1,6$  мин, (M+1): 403,2, (M-1): 401,1.

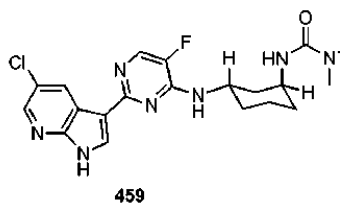
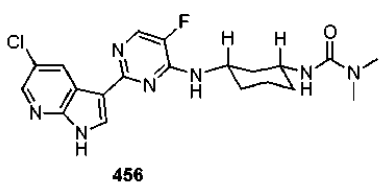


1-[цис-3-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-3-метилмочевина (455) (получали исходя из цис/транс 1,3-диаминоциклогексана; отделяли с помощью ВЭЖХ от транс-диастереомера).

ЖХМС  $R_t=1,7$  мин, (M+1): 416,2.

1-[Транс-3-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]-3-метилмочевина (458) (получали исходя из цис/транс 1,3-диаминоциклогексана; отделяли с помощью ВЭЖХ от цис-диастереомера).

ЖХМС  $R_t=0,8$  (M+1): 418,2, (M-1): 416,1.

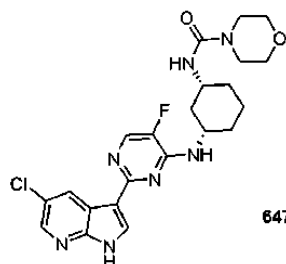
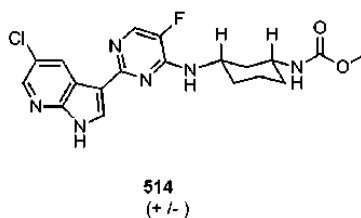


3-[цис-3-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]-1,1-диметилмочевина (456) (получали исходя из цис/транс 1,3-диаминоциклогексана; отделяли с помощью ВЭЖХ от транс-диастереомера).

ЖХМС  $R_t=1,5$  (M+1): 432,2, (M-1): 430,2.

3-[Транс-3-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексил]-1,1-диметилмочевина (459) (получали исходя из цис/транс 1,3-диаминоциклогексана; отделяли с помощью ВЭЖХ от цис-диастереомера).

ЖХМС  $R_t=1,5$  (M+1): 432,2, (M-1): 430,2.

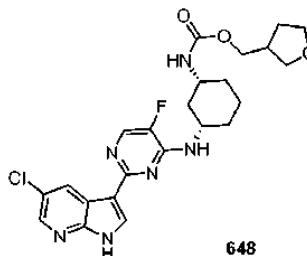
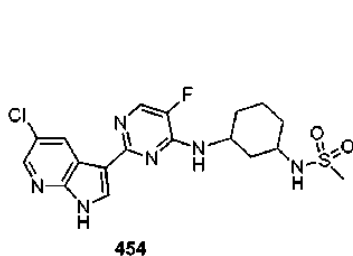


Метил-цис-3-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексилкарбамат (514) (рацемическая цис-смесь получена исходя из цис-1,3-диаминоциклогексана).

ЖХМС  $R_t=1,3$  (M+1): 418,8.

N-((1R,3S)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-циклогексил)морфолин-4-карбоксамид (647).

ЖХМС  $R_t=3,6$  (M+1): 474,4, (M-1): 472,5.



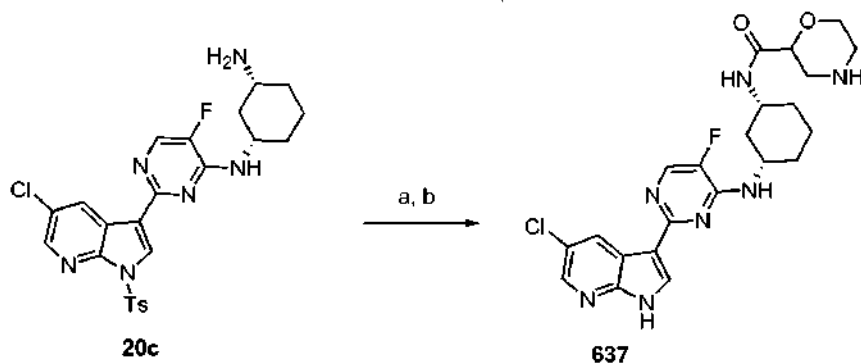
N-[3-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]метансульфонамид (454).

ЖХМС  $R_t=1,6$  мин, (M+1): 439,1, (M-1): 437,1.

(Тетрагидрофуран-3-ил)метил (1-Р,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексилкарбамат (648).

ЖХМС  $R_t=3,7$  мин, (M+1): 489,38, (M-1): 487,49.

## Общая схема 22



(a) 4-трет-Бутоксикарбонилморфолин-2-карбоновая кислота, EDC, HOBT,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комнатная температура; (b)  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ТФУ; (c) LiOH,  $130^\circ\text{C}$ , микроволновое излучение.

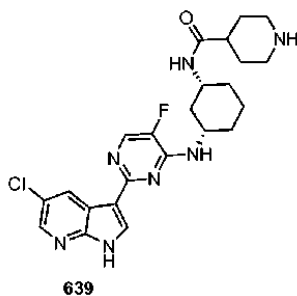
Получение бис-гидрохлорида N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]морфолин-2-карбоксамида (637).

К раствору (1S,3R)-N<sup>1</sup>-[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамина (0,06 г, 0,12 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 мл) добавляли 4-трет-бутоксикарбонилморфолин-2-карбоновую кислоту (40,4 мг, 0,17 ммоль), EDC (0,03 г, 0,14 ммоль), HOBT (0,02 г, 0,12 ммоль) и  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,06 г, 0,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) и ТФУ (2 мл) и оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученный раствор концентрировали в вакууме, растворяли в ТГФ (4 мл) и обрабатывали 1н. водным раствором гидроксида лития (3,0 мл, 3,0 ммоль). Реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при температуре  $130^\circ\text{C}$  в течение 20 мин. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью ВЭЖХ, используя 5-70% MeOH/ $\text{H}_2\text{O}$  с 6 mM HCl в течение 15 мин. Очищенные фракции концентрировали, чтобы получить бис-гидрохлорид N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]морфолин-2-карбоксамида.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,68 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,33 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,44-4,35 (м, 2H), 4,21 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,04-3,92 (м, 2H), 3,58 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,23-3,08 (м, 2H), 2,37 (д, J=8,1 Гц, 1H), 2,23 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,05 (д, J=9,7 Гц, 2H), 1,72 (м, 2H) и 1,59-1,44 (м, 2H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 474,43, (M-1): 472,4.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение 637, описаны ниже:

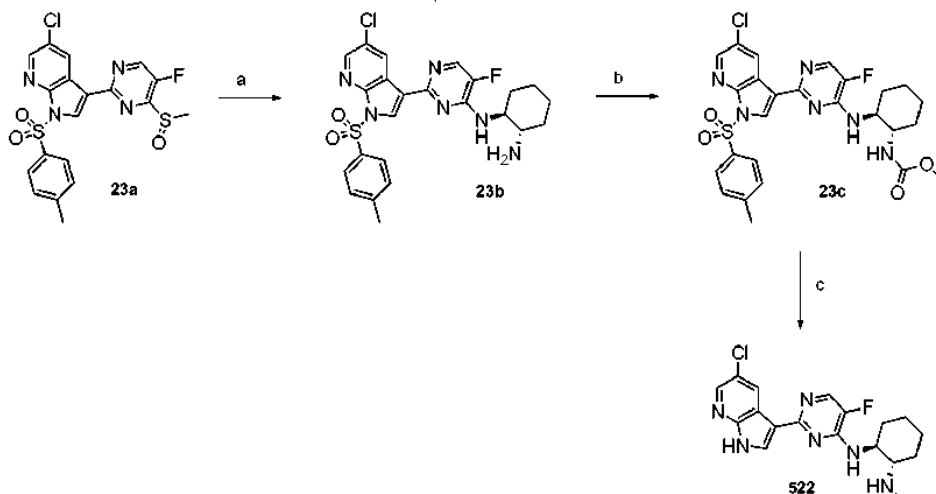


бис-Гидрохлорид N-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]пиперидин-4-карбоксамида (639).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,66 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,43-4,36 (м, 1H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,43 (д, J=10,3 Гц, 2H), 3,03 (т, J=10,6 Гц, 2H), 2,60 (с, 1H), 2,38 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,21 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,07-1,92 (м, 6H) и 1,74-1,30 (м, 4H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 472,46, (M-1): 470,4.

## Общая схема 23



(1S,2S)-Циклогексан-1,2-диамин, ТГФ, 120°C микроволновое излучение; (b) метилхлорформат,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (c)  $\text{LiAlH}_4$ , ТГФ.

Получение (1S,2S)-N<sup>1</sup>-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамина (23b).

Раствор 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридина, 23a, (0,50 г, 1,08 ммоль) в ТГФ (4 мл) обрабатывали (1S,2S)-циклогексан-1,2-диамином (0,27 г, 2,37 ммоль) и  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (2,15 ммоль) при температуре 120°C в течение 10 мин. Смесь концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-20%  $\text{MeOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), чтобы получить желаемое промежуточное соединение в виде твердого вещества белого цвета (410 мг).

ЖХМС  $R_t=2,2$  мин, (M+1): 515,5.

Получение метил (1S,2S)-2-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексилкарбамата (23c).

В смесь (1S,2S)-N<sup>1</sup>-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамина, 23b, (0,18 г, 0,35 ммоль) в дихлорметане (4 мл) при комнатной температуре добавляли  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,12 мл, 0,70 ммоль), затем метилхлорформиат (0,03 мл, 0,37 ммоль). Спустя 35 мин смесь разбавляли  $\text{EtOAc}$ , тщательно промывали насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме, что давало сырой продукт достаточно чистый для использования в следующей реакции.

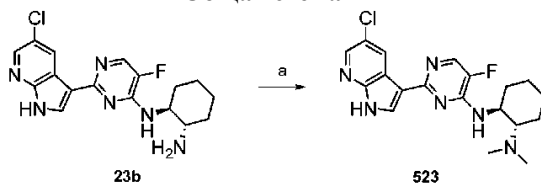
ЖХМС  $R_t=4,1$  мин, (M+1): 573,4.

Получение (1S,2S)-N<sup>1</sup>-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-N<sup>2</sup>-метилциклогексан-1,2-диамина (522).

В перемешиваемый раствор метил (1S,2S)-2-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексилкарбамата, 23c, (0,09 г, 0,16 ммоль) в ТГФ (3 мл) при комнатной температуре добавляли  $\text{LiAlH}_4$  (0,06 г, 1,66 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительных 2 ч. Реакционную смесь гасили с помощью 0,06 мл  $\text{KOH}$  (5% водн.), затем водой (3×0,06 мл). Затем добавляли дополнительное количество  $\text{Et}_2\text{O}$  (6 мл) и перемешивание продолжали в течение 20 мин. Молочно-белую суспензию фильтровали и промывали  $\text{EtOAc}$  и лепешку на фильтре промывали дополнительным количеством  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические фазы концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, затем препаративной ТСХ, чтобы получить желаемый продукт в виде свободного основания, которое затем преобразовывали в  $\text{HCl}$  соль путем обработки  $\text{HCl}$  (4н. в диоксане).

ЖХМС  $R_t=1,7$  мин, (M+1): 375,5.

## Общая схема 24



(a)  $\text{NaCNBH}_3$ ,  $(\text{CH}_2\text{O})_n$ ,  $\text{HOAc}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

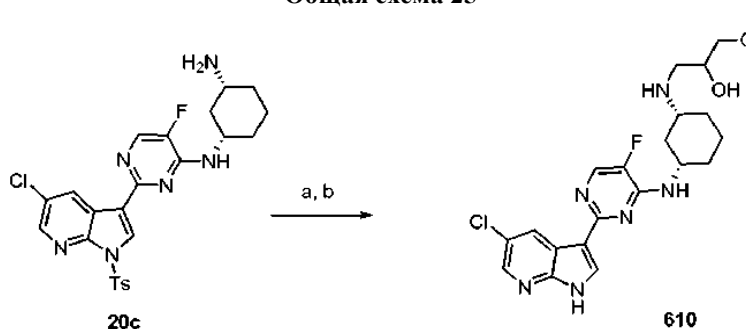
Получение (1S,2S)-N<sup>1</sup>-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-диметилциклогексан-1,2-диамина (523).

В смесь (1S,2S)-N<sup>1</sup>-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)циклогексан-1,2-диамин, 23b, (0,08 г, 0,22 ммоль) в ацетонитриле (1,6 мл) при комнатной температуре добавляли формальдегид (0,09 мл 37% мас./об., 1,11 ммоль), затем NaCNBH<sub>3</sub> (0,04 г, 0,56 ммоль). Образовывалась желеобразная смесь, и через 4 мин смесь опять становилась жидкой. Спустя 4 ч реакцию гасили 5 мл 2н. NaOH и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc и перемешивали до растворения всех твердых продуктов. Слой экстрагировали с помощью EtOAc несколько раз, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Хроматография на силикагеле (0-15% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), затем препаративная ВЭЖХ давали желаемый продукт, который преобразовывали в соответствующую HCl соль с помощью HCl (4н. в диоксане).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,65 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,82-4,72 (м, 1H), 3,66-3,53 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,33 (д, J=12,3 Гц, 2H), 2,10-1,97 (м, 2H) и 1,75-1,48 (м, 4H) м.д.;

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,7 мин, (M+1): 389,5.

#### Общая схема 25



(a) 2-(Метоксиметил)оксиран, метанол, 130°C, микроволновое излучение; (b) LiOH, 130°C, микроволновое излучение.

Получение 1-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]амино]-3-метоксипропан-2-ола (610).

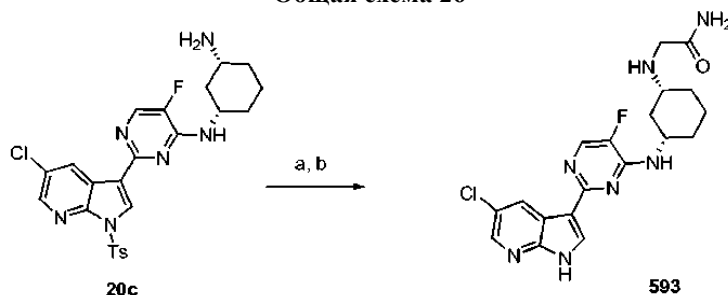
К раствору (1S,3R)-N<sup>1</sup>-[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамина, 20с, (50 мг, 0,09 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли 2-(метоксиметил)оксиран (9,4 мг, 0,11 ммоль) и реакцию смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при температуре 140°C в течение 10 мин. Добавляли 1 М водный LiOH (1,0 мл, 1,0 ммоль) и реакцию смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при температуре 130°C в течение 10 мин.

Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью ВЭЖХ, используя 5-70% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O с 0,1% ТФУ в течение 15 мин. Очищенные фракции концентрировали, вновь растворяли в MeOH и пропускали через колонку карбонат-PS, чтобы получить свободное основание желаемого продукта, 1-[(1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексил]амино]-3-метоксипропан-2-ола, 610.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,98 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,82 (дд, J=3,9, 8,2 Гц, 1H), 3,55-3,45 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,23-3,07 (м, 1H), 2,86-2,77 (м, 2H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,44 (д, J=10,9 Гц, 1H), 2,15 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,07-1,94 (м, 2H), 1,65-1,56 (м, 1H) и 1,42-1,17 (м, 3H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,52 (M+1): 449,42.

#### Общая схема 26



(a) 2-Бромацетамид, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ДМФ, комнатная температура; (b) LiOH, 130°C, микроволновое излучение.

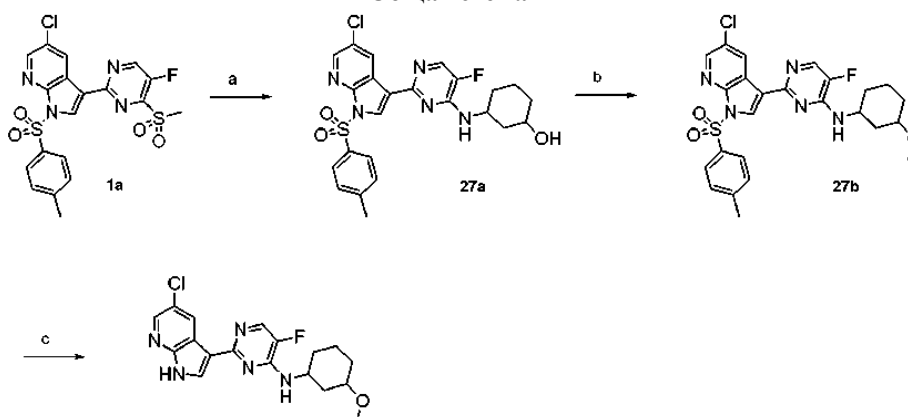
Получение 2-[[1R,3S)-3-[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексиламино]ацетамида (593).

К раствору (1S,3R)-N<sup>1</sup>-[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамина, 20с, (0,050 г, 0,100 ммоль) в ДМФ (2 мл) добавляли 2-бромацетамид (0,015 г, 0,100 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,021 г, 0,190 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 1 М водный раствор гидроксида лития (2,0 мл, 2,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при температуре 130°C в течение 10 мин. Растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали с помощью ВЭЖХ, используя 5-70% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O с 0,1% ТФУ в течение 15 мин. Очищенные фракции концентрировали, вновь растворяли в MeOH и пропускали через колонку карбонат-PS, чтобы получить свободное основание желаемого продукта, 2-[[1R,3S)-3-[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексиламино]ацетамида, 593.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,28-4,20 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,65 (с, 2H), 2,40 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,15 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,64-1,55 (м, 1H) и 1,44-1,12 (м, 3H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,47 мин, (M+1): 418,21.

#### Общая схема 27



а) 3-Аминоциклогексанол, <sup>t</sup>Pr<sub>2</sub>NEt, ТГФ, MW 130°C; б) Ag<sub>2</sub>O, CaSO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>I, комнатная температура; в) метоксид натрия, ТГФ.

Получение (S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанола (27a).

К раствору 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфонил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина, 1a, (1,09 г, 2,34 ммоль) и 3-аминоциклогексанола (0,32 г, 2,82 ммоль) в ТГФ добавляли DIEA (0,60 г, 4,69 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 130°C в условиях микроволнового излучения в течение 10 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с получением 550 мг желаемого продукта, 27a.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,12-8,07 (м, 3H), 7,32-7,28 (м, 2H), 5,70 (м, 1H), 4,35 (м, 1H), 4,10 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,32 (д, J=12,3 Гц, 1H), 2,0-1,95 (м, 2H), 1,70-1,45 (м, 4H).

Получение 2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((1S)-3-метоксициклогексил)пиримидин-4-амина (27b).

К суспензии метилиодида (0,20 г, 0,41 ммоль) и 3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанола, 27a, (0,47 г, 2,04 ммоль) добавляли оксид серебра (0,578 г, 4,07 ммоль) и сульфат кальция (0,28 г, 2,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь фильтровали через целит и полученный фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле с получением 120 мг желаемого продукта, 27b.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,88 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,4 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13-8,06 (м, 3H), 7,30 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,00 (с, 1H), 4,42-4,32 (м, 1H), 3,60-3,50 (м, 1H), 3,4 (с, 3H), 2,4 (с, 3H), 2,25 (дд, J=3,4, 9,7 Гц, 1H), 2,00-1,84 (м, 3H), 1,75-1,60 (м, 3H), 1,60-1,50 (м, 1H).

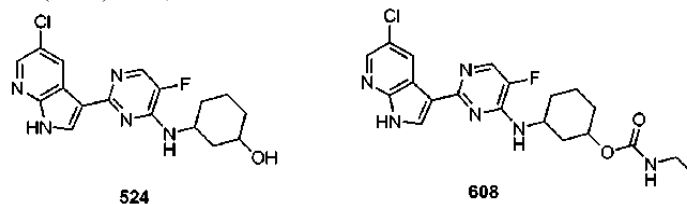
Получение 2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((1S)-3-метоксициклогексил)пиримидин-4-амина (552).

К раствору 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фтор-N-(3-метоксициклогексил)пиримидин-4-амина, 27b, (0,08 г, 0,15 ммоль) в ТГФ добавляли несколько капель NaOMe. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. В реакционную смесь добавляли этилацетат и насыщенный солевой раствор. Органическую фазу отделяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O и смесь очищали

с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 23 мг желаемого продукта, 552.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,70 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,35 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,25 (д,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,35 (м, 1H), 3,52 (м, 1H), 3,4 (с, 3H), 2,53 (д,  $J=12,1$  Гц, 1H), 2,18 (д,  $J=11,4$  Гц, 2H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,65-1,4 (м, 3H), 1,38-1,25 (м, 1H).

ЖХМС  $R_t=2,22$  мин ( $M+1$ ): 376,23.



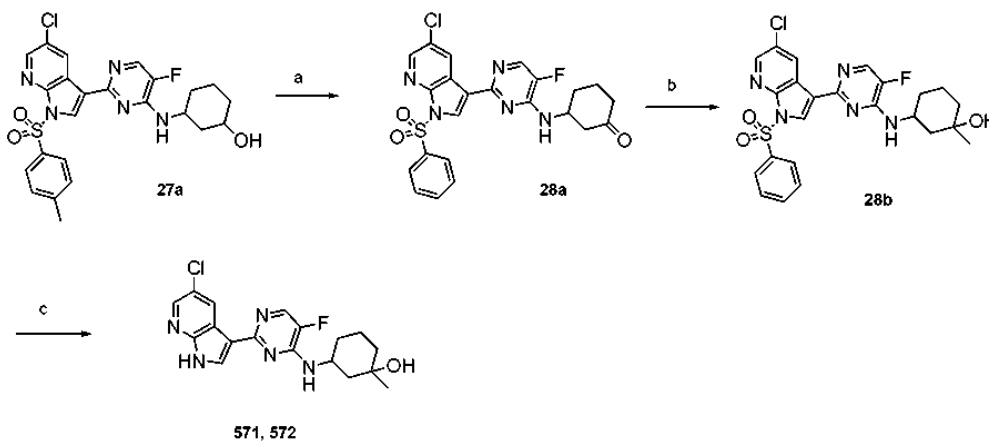
(3S)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексано́л (524).

ЖХМС  $R_t=2,0$  мин, ( $M+1$ ): 362,48.

3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил этилкарбама́т (608).

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, ( $M+1$ ): 433,4.

#### Общая схема 28



а) Перйодинан Десс-Мартина,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; б)  $\text{CH}_3\text{MgBr}$ , ТГФ; в) метоксид натрия, ТГФ.

Получение 3-(2-(5-хлор-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанона (28а).

К раствору 3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанола, 27а, (0,54 г, 1,05 ммоль) в 20 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавляли перйодинан Десс-Мартина (0,62 г, 1,47 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (45% этилацетат/гексаны, градиент) с получением 430 мг желаемого продукта.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,66 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,31 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,05-8,02 (м, 3H), 7,24-7,19 (м, 2H), 2,99 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 2,85 (дд,  $J=4,7$ , 13,9 Гц, 1H), 2,50-2,40 (м, 3H), 2,40 (с, 3H), 1,95-1,80 (м, 2H), 1,70-1,50 (м, 2H).

Получение 3-(2-(5-хлор-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанола (28б).

В холодный ( $0^\circ\text{C}$ ) раствор 3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанола, 28а, (0,47 г, 0,92 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли бромид метилмагния (3,30 мл 1,4 М раствора, 4,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Органическую фазу отделяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукты очищали с помощью хроматографии на силикагеле с помощью DCM и метанола, два продукта элюировали с помощью 95% DCM и 5% метанола без разделения. Два диастереомера обрабатывали в виде смеси без дополнительной очистки.

ЖХМС (10-90% 3/5 мин (град/пробег) w/FA) показывал 2 пика желаемых продуктов. Пик 1: время удерживания = 4,04 мин ( $M+1$ : 530,42); пик 2: время удерживания = 4,18 мин ( $M+1$ : 530,45).

Получение (3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанола (571 и 572).

К раствору 3-(2-(5-хлор-1-(фенилсульфонил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанола, 28б, в ТГФ добавляли несколько капель 25%-ного метоксида натрия

при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу отделяли, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением двух диастереомеров.

Диастереомер 1-571.

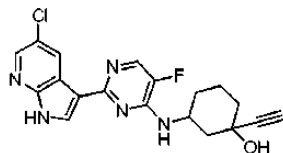
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,78 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,30 (дд,  $J=5,6, 9,9$  Гц, 1H), 4,85 (м, 1H), 2,25-1,95 (м, 3H), 1,86-1,6 (м, 4H), 1,40-1,3 (м, 2H), 1,3 (с, 3H);

ЖХМС  $R_t$  2,39 (M+1): 376,42.

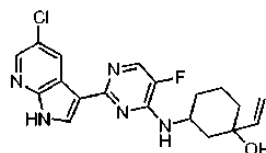
Диастереомер 2-572.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) 8,66 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,55 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,258 (дд,  $J=5,6, 9,5$  Гц, 1H), 4,6 (с, 1H), 2,00-1,50 (м, 9H), 1,30 (с, 3H);

ЖХМС  $R_t$  1,97 (M+1): 376,41.



617, 618



627, 628

3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-этинилциклогексанол (617 и 618).

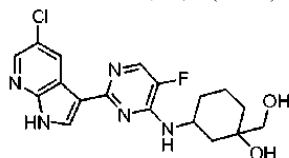
Диастереомер 1-617: ЖХМС  $R_t=3,6$  (M+1): 386,4.

Диастереомер 2-618: ЖХМС  $R_t=3,2$  (M+1): 386,3.

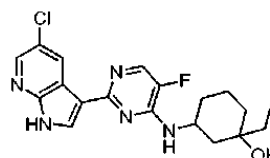
3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-винилциклогексанол (627 и 628).

Диастереомер 1-627: ЖХМС  $R_t=4,0$  (M+1): 388,4.

Диастереомер 2-628: ЖХМС  $R_t=3,7$  (M+1): 388,4.



646



626

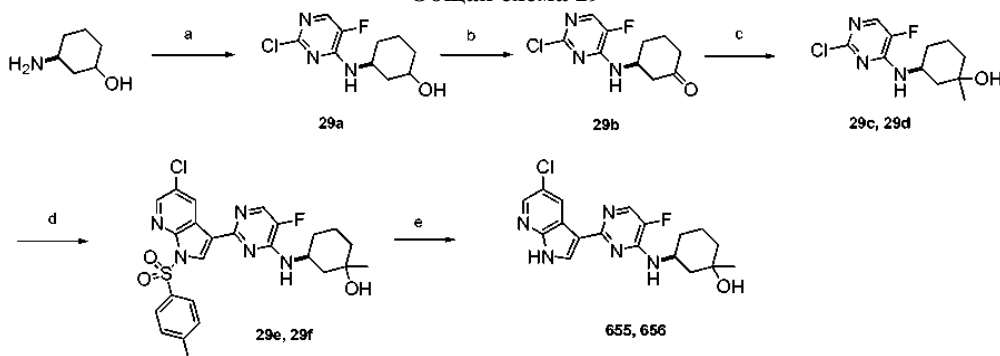
3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(гидроксиметил)-циклогексанол (646).

ЖХМС  $R_t=3,4$  мин, (M+1): 392,4.

3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-этилциклогексанол (626).

ЖХМС  $R_t=4,1$  мин, (M+1): 390,4.

#### Общая схема 29



Получение (3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанола (29а).

Исходный рацемический спирт, (3S)-3-аминоциклогексанол, получали в соответствии со способом, описанным Bernardelli, P., Bladon, M., Lorthiois, E., Manage, A., Vergne, F. и Wrigglesworth, R., *Tetrahedron Asymmetry* 2004, 15, 1451-1455.

(3S)-3-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанол получали в соответствии со способом, описанным для получения соединения 16а, используя (3S)-3-аминоциклогексанол, что давало желаемый продукт, 29а, в виде твердого вещества.

Получение (S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанона (29b).

В 700 мл раствора в DCM 7,9 г (32,16 ммоль) (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанола, 29a, (7,90 г, 32,16 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (700 мл) добавляли реактив Десс-Мартина (17,73 г, 41,81 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч до тех пор, пока анализ ТСХ не показывал, что реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и полученный фильтрат промывали 200 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и 200 мл насыщенного солевого раствора. Органическую фазу сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (50% EtOAc/гексаны) с получением 7,3 г желаемого продукта, 29b (93%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  Н ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96-7,93 (м, 1H), 7,28 (с, 1H), 5,12 (с, 1H), 4,57-4,48 (м, 1H), 2,87 (дд,  $J=4,8$ , 14,0 Гц, 1H), 2,51-2,23 (м, 4H), 2,12-2,02 (м, 1H).

ЖХМС  $R_t=2,97$  мин, (M+1): 244,26.

Получение (3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанола (29c, 29d).

К раствору (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанола (1,83 г, 7,49 ммоль) в ТГФ (100 мл) добавляли бромид метилмагния (21,4 мл 1,4 М раствора, 29,96 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Два пятна разделяли путем хроматографии на силикагеле (колонка со 120 г силикагеля).

Фракция-1 (29c):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,81 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 7,28 (д,  $J=0,5$  Гц, Н), 4,47 (кв,  $J=3,8$  Гц, 1H), 1,92-1,87 (м, 2H), 1,82-1,77 (м, 1H), 1,69 (дд,  $J=4,2$ , 14,0 Гц, 2H) и 1,56-1,48 (м, 4H) м.д.

ЖХМС  $R_t=3,43$  мин, (M+1): 260,3.

Фракция-2 (29d):  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,87 (д,  $J=2,8$  Гц, Н), 7,28 (с, Н), 4,95 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 4,45-4,33 (м, 1H), 2,17 (с, Н), 2,12-2,06 (м, 1H), 1,93-1,78 (м, 1H), 1,71 (дд,  $J=3,1$ , 5,6 Гц, 2H), 1,39-1,25 (м, 4H) и 1,19-1,05 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=3,10$  мин, (M+1): 260,29.

Получение (3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанола (29e, 29f).

Дегазировали с помощью азота раствор 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (1,46 г, 3,37 ммоль), (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]-1-метилциклогексанола, 29c, (0,72 г, 2,81 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4,21 мл 2 М раствора, 8,433 ммоль) в диметоксиэтаноле (15 мл) в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли палладий тетракис-трифенилфосфан (0,16 г, 0,14 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 130°C в аппарате Q-tube в течение 45 мин. Реакционную смесь фильтровали через слой из 1 см силикагеля и 2 см целита. Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны/EtOAc) с получением желаемого продукта, 29e (63%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,81 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,38 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,10 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 8,04 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 7,29 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 6,85 (д,  $J=5,7$  Гц, Н), 4,58 (т,  $J=3,7$  Гц, 1H), 2,39 (с, Н), 1,98-1,93 (м, 2H), 1,86 (д,  $J=4,0$  Гц, 2H), 1,72-1,56 (м, 5H), 1,36 (д,  $J=3,8$  Гц, 3H) и 1,30-1,26 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=4,62$  мин, (M+1): 530,4.

Диастереомер, 29f, получали в соответствии с тем же способом, что и для получения 29e, заменяя 29d в качестве исходного продукта в реакции конденсации Сузуки.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8,89 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,39 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,09 (т,  $J=8,4$  Гц, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,29 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 4,89 (д,  $J=6,6$  Гц, 1H), 4,55 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,24 (т,  $J=1,8$  Гц, 2H), 2,02-1,93 (м, 1H), 1,77 (т,  $J=3,3$  Гц, 2H), 1,46-1,33 (м, 5H) и 1,29-1,15 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=4,36$  мин, (M+1): 530,3.

Получение (3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанола (655, 656).

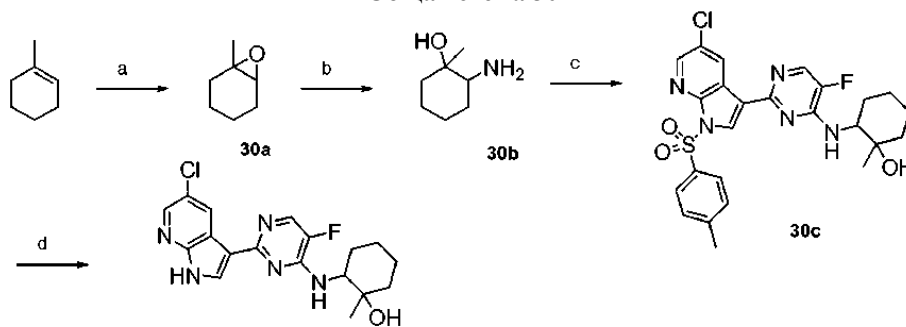
К раствору (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-метилциклогексанола, 29f, (2,85 г, 5,38 ммоль) в ТГФ (200 мл) добавляли 1,5 мл 25 мас. %/масс. раствора метоксида натрия при комнатной температуре. Реакционную смесь сразу подавали на анализ ЖХ/МС. Анализ ЖХ/МС показывал, что реакция завершилась. Реакционную смесь разбавляли 200 мл EtOAc и органическую фазу дважды промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и затем дважды насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (80 г силикагеля, 5% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением 1,7 г желаемого продукта. Полученный продукт растворяли в 70 мл ТГФ, к нему добавляли 1,8 мл 5М  $\text{HCl}/\text{IPA}$ . Полученную суспензию перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 1,7 г желаемого продукта, 655 в виде  $\text{HCl}$  соли.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9,54 (с, 1H), 8,86 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,31 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,15 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 8,04 (д,  $J=3,5$  Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,62-4,59 (м, 1H), 1,96-1,88 (м, 4H), 1,81 (дд,  $J=4,5$ , 14,9 Гц, 1H) и 1,68-1,57 (м, 6H) м.д.

ЖХМС  $R_t=4,01$  мин,  $(M+1)$ : 376,4.

Соответствующий диастереомер, 656, может быть получен таким же образом.

#### Общая схема 30



562, 563

(a) mCPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (b)  $\text{NH}_4\text{OH}$ , вода,  $50^\circ\text{C}$ , 72 ч; (c) 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин,  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , ДМФ,  $90^\circ\text{C}$ , 17 ч; (d) 1н. LiOH, ТГФ, микроволновое излучение,  $120^\circ\text{C}$ , 10 мин.

Получение 1-метил-7-оксабицикло[4,1,0]гептана (30a). В холодный ( $0^\circ\text{C}$ ) раствор 1-метилциклогексена (3,0 г, 31,2 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 мл) добавляли mCPBA (8,4 г, 48,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре  $0^\circ\text{C}$  в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали с помощью эфира. Органическую фазу опять промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта в виде масла, которое использовали без дополнительной очистки.

Получение 2-амино-1-метилциклогексанола (30b).

К раствору 1-метил-7-оксабицикло[4,1,0]гептана, 30a, (1,0 г, 7,1 ммоль) в воде добавляли гидроксид аммония (6,0 мл, 154,1 ммоль). Смесь нагревали при  $50^\circ\text{C}$  в течение 48 ч. Смесь разбавляли водой, экстрагировали с помощью EtOAc и затем дважды 20% MeOH/ $\text{CHCl}_3$ . Органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме, чтобы получить желаемый продукт, 30b, в виде аморфного твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300,0 МГц, ДМСО)  $\delta$  2,44 (дд,  $J=3,4$ , 10,8 Гц, 1H), 1,64-1,45 (м, 4H), 1,28-1,01 (м, 4H) и 0,97 (с, 3H) м.д.

Получение 2-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанола (30c).

К раствору 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)-пирроло[2,3-b]пиридина, 1a, (0,97 г, 2,09 ммоль) и 2-амино-1-метилциклогексанола, 30b, (0,40 г, 3,13 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,73 мл, 4,17 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре  $90^\circ\text{C}$  в течение 17 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли насыщенным водным раствором NaCl. Водную фазу дважды экстрагировали EtOAc. Органические фазы дважды промывали насыщенным водным раствором NaCl, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/гексаны-вводимый вместе с  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением желаемого продукта, 30c, в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300,0 МГц, ДМСО)  $\delta$  9,00 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,49 (дд,  $J=2,4$ , 10,3 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,23 (д,  $J=4,1$  Гц, 1H), 8,10-8,01 (м, 2H), 7,52-7,43 (м, 2H), 7,21 (д,  $J=9,1$  Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,78-1,50 (м, 6H), 1,34 (м, 2H) и 1,15 (с, 3H).

ЖХМС  $R_t=4,1$  мин,  $(M+1)$ : 530,6.

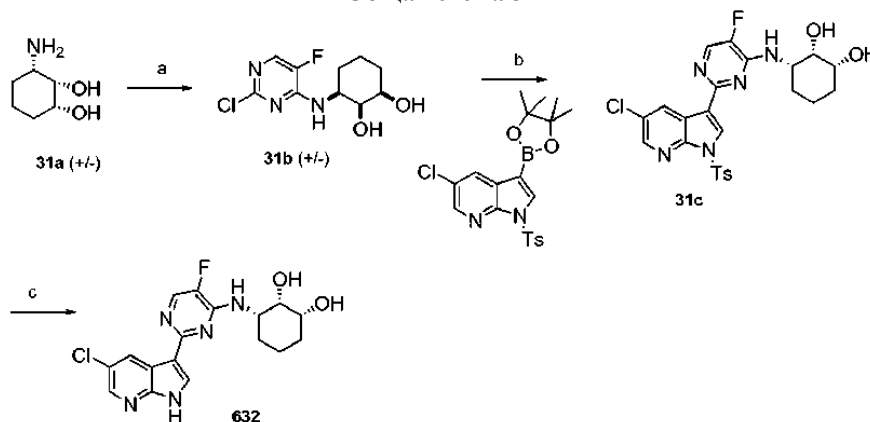
Получение 2-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанола (562 и 563).

К раствору 2-[[2-(5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-метилциклогексанола, 30c, (0,41 г, 0,77 ммоль) в ТГФ добавляли 1 М раствор LiOH. Реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при  $120^\circ\text{C}$  в течение 5 мин. Реакционную смесь разбавляли водой, два раза экстрагировали с помощью EtOAc и затем дважды смесью 10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (5-20% MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением твердого продукта белого цвета в виде смеси транс-энантиомеров. Два транс-энантиомера разделяли посредством хиральной препаративной ВЭЖХ с получением 562 и 563.

Энантиомер 1-563:  $^1\text{H}$  ЯМР (300,0 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,32 (с, 1H), 8,86 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 6,92 (д,  $J=8,2$  Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,31 (дд,  $J=5,9$ , 8,6 Гц, 1H), 1,89-1,35 (м, 8H) и 1,17 (с, 3H).

ЖХМС  $R_t=2,5$  мин, (M+1): 376,4.

### Общая схема 31



(a) 2,4-Дихлор-5-фторпиримидин, ацетонитрил/изопропанол, кипячение с обратным холодильником 1,5 ч; (b) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 2 M  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , ацетонитрил, 120°C микроволновое излучение 15 мин; (c) TBAF, ТГФ.

Получение (1R,2S,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола (31b).

Исходный рацемический диол, 31a, (1R, 2S, 3S)-3-аминоциклогексан-1,2-диол, получали в соответствии со способом, описанным в Org. Bio. Chem. (2008) 6, 3751 и 3762, Davies, et al. К раствору рацемического диола 31a (0,66 г, 5,00 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) и изопропанол (5 мл) добавляли 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (0,84 г, 5,03 ммоль) и  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (3,25 г, 4,38 мл, 25,20 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 100°C в течение 90 мин и затем концентрировали досуха. Сырой продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (40-100% EtOAc/гексан) с получением рацемата, который затем очищали разделением с помощью хиральной ВЭЖХ с получением соединения 31b (0,26 г) в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,80 (с, 1H), 4,60 (с, 6H), 4,10 (м, 1H), 3,80 (с, 1H), 3,60 (м, 1H), 3,20 (с, 1H), 3,15 (с, 2H), 1,50-1,70 (м, 5H), 1,20 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,8$  (M+1): 262,0, (M-1): 260,1.

Получение (1R,2S,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола (31c).

В обескислороженный раствор 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (0,22 г, 0,51 ммоль) и (1R,2S,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола, 31b, (0,08 г, 0,24 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли 2 M раствор карбоната натрия (0,45 мл 2 M раствора, 0,894 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (34,5 мг, 0,030 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 120°C в течение 15 мин в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через флоризил. Раствор концентрировали с получением сырого продукта и очищали посредством хроматографии на силикагеле (от DCM до 20% MeOH/DCM) с получением соединения 31c (0,11 г) в виде твердого продукта розового цвета.

ЖХМС  $R_t=3,8$  (M+1): 532,2, (M-1): 530,2.

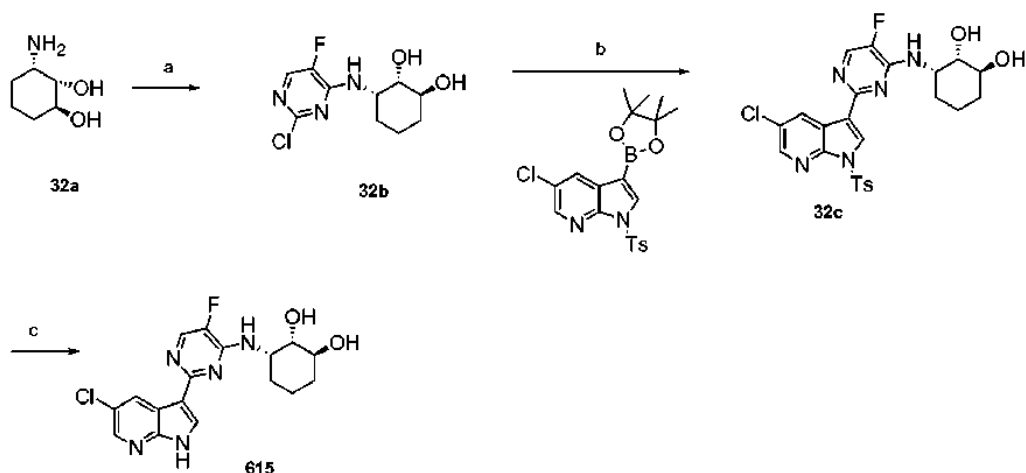
Получение (1R,2S,3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола (632).

К раствору (1R,2S,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола, 31c, (0,11 г, 0,21 ммоль) в ТГФ добавляли TBAF (0,23 г, 0,84 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при комнатной температуре 1 ч, гасили 1н. HCl (1 мл) и очищали посредством обращеннофазовой хроматографии (5-70% MeCN/ $\text{H}_2\text{O}$  с 0,1% ТФУ). Продукт обессоливали на бикарбонатном картридже SPE, концентрировали досуха и затем растирали в MeOH с получением 18 мг соединения 632.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,42 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 4,15 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,70 (м, 1H), 1,75 (м, 5H), 1,50 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=3,0$  (M+1): 378,2, (M-1): 376,0.

## Общая схема 32



(a) 2,4-Дихлор-5-фторпиримидин, ацетонитрил, изопропанол, кипячение с обратным холодильником в течение 1,5 ч; (b) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 2 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , ацетонитрил, 120°C микроволновое излучение, 15 мин; (c) TBAF, ТГФ.

Получение (1S,2S,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола (32b).

Исходный рацемический диол, 32a, (1S,2S,3S)-3-аминоциклогексан-1,2-диол, получали в соответствии со способом, описанным в Org. Bio. Chem. (2008) 6, 3751 и 3762, Davies, et al.

В соответствии со способом, описанным для соединения 632, за исключением того, что использовали рацемат диола 32a (0,07 г, 0,53 ммоль), получали соединение 32b (0,03 г, 0,11 ммоль) в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  7,90 (с, 1H), 4,45 (м, 1H), 3,80 (с, 1H), 3,62 (с, 1H), 1,40-1,80 (м, 6H), 0,85 (м, 1H) м. д.

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+1): 262,0.

Получение (1S,2S,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола (32c).

В соответствии со способом, описанным для соединения 31c, за исключением того, что использовали соединение 32b (0,03 г, 0,11 ммоль), получали соединение 32c (0,06 г, 0,11 ммоль).

ЖХМС  $R_t=3,9$  (M+1): 532,2, (M-1): 530,3.

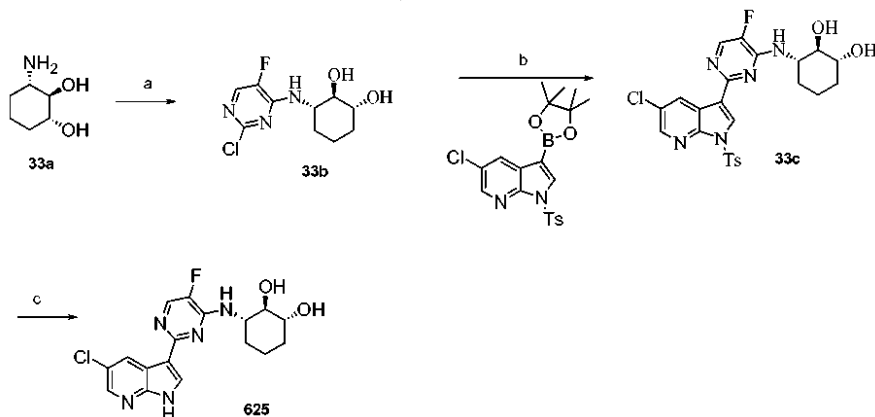
Получение (1S,2S,3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола (615).

В соответствии со способом, описанным для соединения 624, за исключением того, что использовали соединение 32c (0,06 г, 0,11 ммоль), получали соединение 615 (0,015 г, 0,035 ммоль) в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{MeOH-d}_4$ )  $\delta$  8,83 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 4,00 (ушир.с, 2H), 0,60-0,90 (м, 4H), 0,50 (м, 2H) м.д.

ЖХМС  $R_t=3,7$  (M+1): 378,3, (M-1): 376,3.

## Общая схема 33



(a) 2,4-Дихлор-5-фторпиримидин, ацетонитрил, изопропанол, кипячение с обратным холодильником в течение 1,5 ч; (b) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , 2 М  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , ацетонитрил, 120°C микроволновое излучение, 15 мин; (c) TBAF, ТГФ.

Получение (1R,2R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола (33b).

Исходный рацемический диол, 33a, (1R,2R,3S)-3-аминоциклогексан-1,2-диол, получали в соответствии со способом, описанным в Org. Lett. (2009) 6, 1333, Davies, et al.

В соответствии со способом, описанным для соединения 632, за исключением того, что использовали рацемат диола 33a (0,13 г, 1,01 ммоль), получали соединение 33b (0,14 г, 0,53 ммоль) в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  7,90 (с, 1H), 4,05 (м, 2H), 3,70-3,80 (м, 0,6H), 1,95 (ушир.с, 2,5H), 1,70 (м, 1,6H), 1,30-1,60 (м, 5,4H) м.д.;

$^{13}\text{C}$ -АПТ ЯМР (300 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  148,6, 145,2, 140,0, 139,8, 78,9, 75,2, 55,4, 49,15 (м, MeOH- $d_4$ ), 33,9, 31,9, 22,4 м.д.

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 262,0, (M-1): 260,1.

Получение (1R,2R,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола (33с).

В соответствии со способом, описанным для соединения 31с, за исключением того, что использовали соединение 33b (0,07 г, 0,26 ммоль), получали соединение 33с (0,008 г, 0,015 ммоль). DME использовали в качестве растворителя, не ацетонитрил.

ЖХМС  $R_t=4,2$  мин, (M+1): 532,3, (M-1): 530,3.

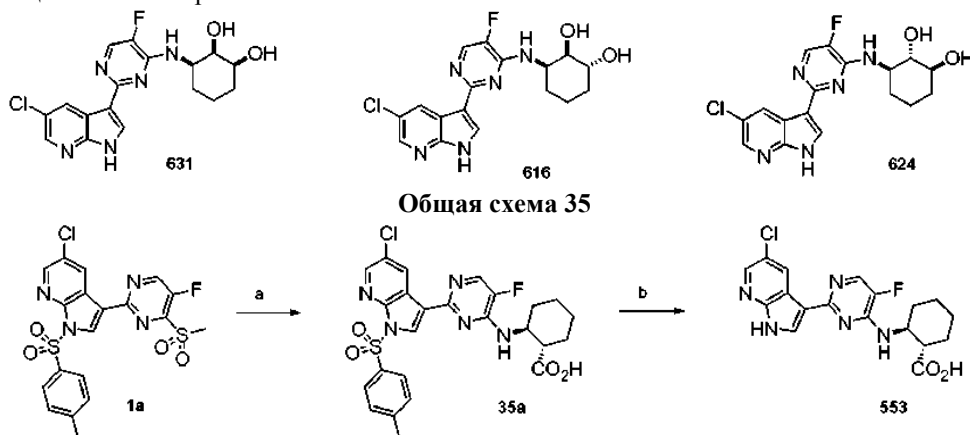
Получение (1R,2R,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексан-1,2-диола (625).

В соответствии со способом, описанным для соединения 624, за исключением того, что использовали соединение 33с (0,008 г, 0,015 ммоль), получали соединение 625 (0,005 г, 0,012 ммоль).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOH- $d_4$ )  $\delta$  8,80 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 4,5 (м, 1H), 3,55 (м, 2H), 2,12 (м, 2H), 1,95 (м, 1H), 1,61 (м, 2H), 1,58 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+1): 378,2, (M-1): 376,2.

Следующие соединения, 631, 616 и 624, представляют собой энантимеры 632, 615 и 625 и могут быть получены путем выделения с помощью хиральной препаративной хроматографии ВЭЖХ из их соответствующих энантиомерных смесей.



(a) (1S,2S)-2-Аминоциклогексанкарбоновая кислота,  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , ТГФ- $\text{CH}_3\text{CN}$  (3:1),  $135^\circ\text{C}$  микроволновое излучение; (b) 1н. LiOH, ТГФ, микроволновое излучение,  $120^\circ\text{C}$ ; (c) 4н. HCl-диоксан, EtOH,  $70^\circ\text{C}$ .

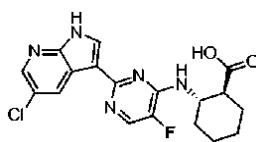
Получение (1S,2S)-2-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-циклогексанкарбоновой кислоты (553).

Смесь 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфонилпиримидин-2-ил)-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[2,3-*b*]пиридина, 1a, (0,49 г, 1,05 ммоль), (1S,2S)-2-аминоциклогексанкарбоновой кислоты (0,30 г, 2,10 ммоль), свежеосажденного  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,22 г, 2,10 ммоль) и  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$  (0,37 мл, 2,10 ммоль) в ТГФ (10 мл) и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 мл) нагревали в герметично закрытом сосуде при  $130^\circ\text{C}$  в течение 30 мин в условиях микроволнового излучения. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли 1н. раствор LiOH (3,1 мл, 3,1 ммоль) и смесь перемешивали при температуре  $120^\circ\text{C}$  в течение 10 мин в условиях микроволнового излучения. Смесь подкисляли с помощью 1н. HCl до установления pH 2 при энергичном перемешивании. Образованный новый твердый продукт собирали путем вакуумной фильтрации. Твердый продукт промывали небольшим количеством воды и EtOAc. Твердый продукт сушили в вакууме с получением желаемого соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,89 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,29 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,75 (м, 1H), 2,75-2,66 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 2H), 1,99-1,89 (м, 2H), 1,71-1,29 (м, 4H) м.д.

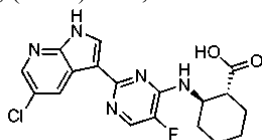
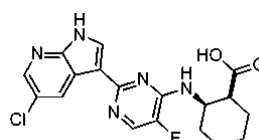
ЖХМС  $R_t=2,0$  мин, (M+H): 390,4.

Другие аналоги, которые могут быть получены тем же способом, каким получено соединение 553, описаны ниже:

541  
(+/-)

Транс-2-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-циклогексанкарбоновая кислота (541).

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+H): 390,5.

554  
(+/-)559  
(+/-)

(1*R*,2*R*)-2-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоновая кислота (554).

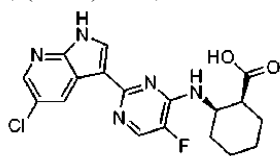
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,89 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,29 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,77 (м, 1H), 2,75-2,66 (м, 1H), 2,24-2,17 (м, 2H), 1,94-1,89 (м, 2H) и 1,74-1,36 (м, 4H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, (M+H): 390,4.

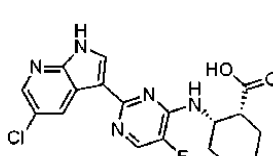
цис-2-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-циклогексанкарбоновая кислота (559).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,75 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,38-8,35 (м, 2H), 8,24 (д,  $J=5,1$  Гц, 1H), 4,70-4,62 (м, 1H), 3,25-3,17 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 2,14-1,80 (м, 4H) и 1,68-1,54 (м, 3H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, (M+H): 389,8.



579



578

(1*S*,2*R*)-2-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-циклогексанкарбоновая кислота (579).

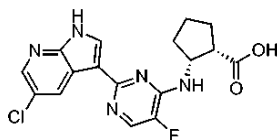
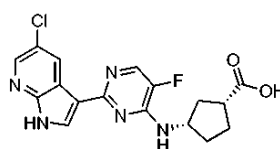
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,52 (с, 1H), 8,68 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,33 (д,  $J=2,5$  Гц, 2H), 8,30 (д,  $J=4,4$  Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 4,53 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,15-2,07 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,81-1,76 (м, 3H) и 1,51 (м, 3H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+H): 390,4.

(1*R*,2*S*)-2-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-циклогексанкарбоновая кислота (578).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,51 (с, 1H), 8,68 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,33 (д,  $J=2,3$  Гц, 2H), 8,29 (д,  $J=4,3$  Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,79 (м, 3H) и 1,51 (м, 3H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,8$  мин, (M+H): 390,4.

558  
(+/-)

566

цис-2-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-циклопентанкарбоновая кислота (558).

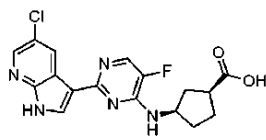
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,78 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,33 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,25 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,98 (дд,  $J=7,2$  Гц, 1H), 2,27-2,03 (м, 5H) и 1,86-1,76 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,5$  мин, (M+H): 376,2.

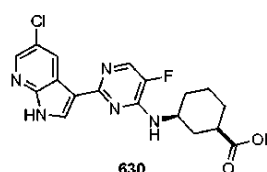
(1*R*,3*S*)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-циклопентанкарбоновая кислота (566).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,42 (с, 1H), 8,72 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,29 (м, 2H), 8,22 (д,  $J=4,1$  Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 4,56-4,49 (м, 1H), 2,87 (дд,  $J=8,4$ , 25,0 Гц, 1H), 2,87 (с, 1H), 2,42-2,33 (м, 1H), 2,15-2,04 (м, 1H), 2,00-1,85 (м, 3H) и 1,81-1,70 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, (M+H): 376,4.



565



630

(1S,3R)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-циклопентанкарбоновая кислота (565).

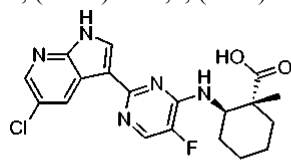
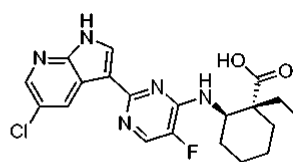
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,48 (с, 1H), 8,71 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,35-8,31 (м, 2H), 8,26 (д,  $J=4,3$  Гц, 2H), 8,02 (с, 1H), 4,57-4,44 (м, 1H), 2,87 (квин,  $J=8,3$  Гц, 1H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 1H), 2,00-1,86 (м, 3H) и 1,82-1,70 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,4$  мин, (M+H): 376,4.

(1R,3S)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-циклогексанкарбоновая кислота (630).

Соединение 630 получали таким же образом, исходя из промежуточного соединения 18с, путем удаления защитной Cbz-группы и взаимодействия с промежуточным соединением 1а с последующим удалением тозилльной защитной группы.

ЖХМС  $R_t=3,2$  мин, (M+H): 390,4, (M-H): 388,1.

582  
(+/-)585, 586  
(+/-)

Транс-2-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанкарбоновая кислота (582).

$^1\text{H}$  ЯМР (300,0 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,46 (с, 1H), 8,72 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,32-8,28 (м, 3H), 7,10 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 4,27-4,20 (м, 1H), 2,26 (д,  $J=10,1$  Гц, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,68-1,59 (м, 3H), 1,36 (м, 2H) и 1,24 (с, 3H) м.д.

ЖХМС  $R_t=3,2$  мин, (M+H): 404,4.

Рацемическая транс-2-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-этилциклогексанкарбоновая кислота (586).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,93 (с, 1H), 8,85 (м, 2H), 8,93-8,87 (м, 1H), 8,31 (дд,  $J=4,5$ , 1,2 Гц, 2H), 8,31 (дд,  $J=4,5$ , 1,2 Гц, 2H), 8,30 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,19 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 5,26-5,20 (м, 1H), 3,37 (дд,  $J=3,3$  Гц, 1,6, 2H), 3,33 (ддт,  $J=6,6$ , 3,3, 1,6 Гц, 118H), 2,11 (дд,  $J=8,0$ , 5,8 Гц, 2H), 1,80 (тдд,  $J=21,2$ , 18,9, 11,6 Гц, 8H), 1,63-1,54 (м, 3H), 0,86 (кв,  $J=7,4$  Гц, 4H) м.д.

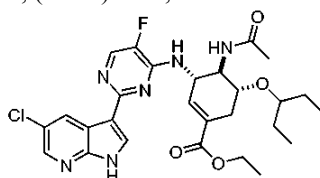
ЖХМС  $R_t=2,9$  мин, (M+H): 418,4.

Рацемическая цис-2-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-этилциклогексанкарбоновая кислота (585).

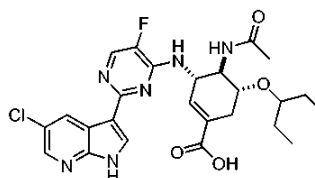
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,80-8,76 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,35 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,27-8,23 (м, 1H), 4,49-4,42 (м, 1H),

2,43-2,34 (м, 1H), 2,09 (д,  $J=6,2$  Гц, 1H), 1,98-1,36 (м, 12H), 0,94 (дд,  $J=11,3$ , 3,8 Гц, 3H) м.д.

ЖХМС  $R_t=3,2$  мин, (M+H): 418,4.



670



671

(3S,4R,5R)-Этил 3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-4-этанамидо-5-(пентан-3-илокси)циклогекс-1-енкарбоксилат (670).

$^1\text{H}$  ЯМР (300,0 МГц, MeOD)  $\delta$  8,64 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,32 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,29 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 6,96 (м, 1H), 4,84-4,80 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,29-4,19 (м, 3H), 3,54-3,47 (м, 1H), 3,15-3,07 (м, 1H), 2,68-2,58 (м, 1H), 1,92 (с, 3H), 1,59-1,51 (м, 4H), 1,26 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H), 0,95 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H) и 0,89 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H) м.д.

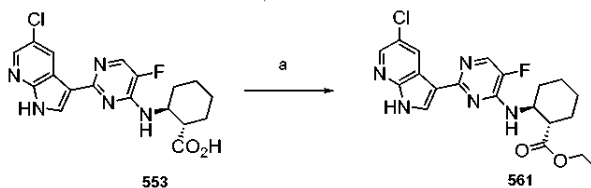
ЖХМС  $R_t=3,6$  мин, (M+1): 559,4.

(3S,4R,5R)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-4-этанамидо-5-(пентан-3-илокси)циклогекс-1-енкарбоновая кислота (671).

$^1\text{H}$  ЯМР (300,0 МГц, MeOD)  $\delta$  8,66 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,29 (д,  $J=5,0$  Гц, 1H), 6,97 (м, 1H), 4,82-4,79 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,25 (дд,  $J=7,6, 10,1$  Гц, 1H), 3,54-3,47 (м, 2H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,65-2,57 (м, 1H), 1,91 (с, 3H), 1,59 (м, 4H), 0,95 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H) и 0,89 (т,  $J=7,4$  Гц, 3H) м.д.

ЖХМС  $R_t=3,1$  мин, (M+1): 531,4.

#### Общая схема 36



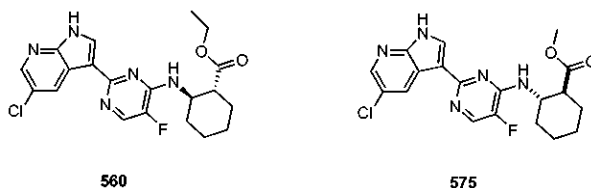
(1S,2S)-Этил 2-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-циклогексанкарбоксилат (561).

В перемешиваемую взвесь (1S,2S)-2-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[5,4-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексан-1-карбоновой кислоты, 553, (0,090 г, 0,231 ммоль), в этаноле (1,5 мл) при комнатной температуре добавляли HCl (0,577 мл 4 М раствора, 2,309 ммоль). Раствор нагревали до температуры 50°C. Через 6 ч смесь подщелачивали с помощью 1н. NaOH, добавляли насыщенный солевой раствор и водный слой дважды экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над  $\text{MgSO}_4$  и фильтровали через короткий слой из силикагеля и концентрировали в вакууме, чтобы получить желаемый продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,95 (с, 1H), 8,19 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 4,61 (м, 1H), 3,93 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,17-2,05 (м, 2H), 1,89-1,32 (м, 7H) и 1,00 (м, 3H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+H): 418,4.

Следующие соединения также могут быть получены таким же способом, который представлен на схеме 36.



(1R,2R)-Этил 2-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-циклогексанкарбоксилат (560).

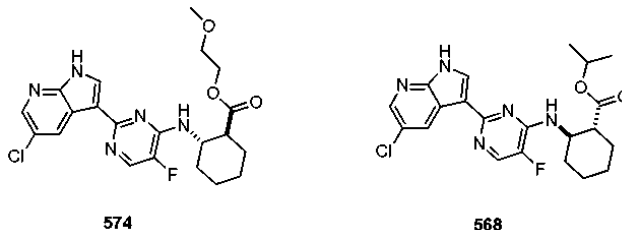
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,95 (с, 1H), 8,23-8,14 (м, 2H), 8,00 (м, 1H), 4,61 (м, 1H), 3,96-3,92 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 2H), 1,89-1,35 (м, 7H) и 1,04-0,99 (м, 3H) м.д.

ЖХМС  $R_t=3,2$  мин, (M+H): 418,5.

(1S,2S)-Метил 2-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-циклогексанкарбоксилат (575).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -DMCO)  $\delta$  8,76 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,26 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,53 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 4,47-4,37 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,05-1,97 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 2H), 1,63-1,40 (м, 3H) и 1,31-1,23 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=3,1$  мин, (M+H): 404,4.



(1S,2S)-2-Метоксиэтил 2-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоксилат (574).

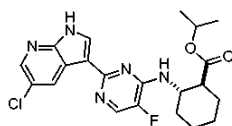
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -DMCO)  $\delta$  8,74 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,24 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,12 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,55 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,42 (м, 1H), 4,02-3,86 (м, 2H), 3,35-3,23 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,69-2,60 (м, 1H), 1,99 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,62-1,40 (м, 3H) и 1,27 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=3,0$  мин, (M+H): 448,4.

(1R,2R)-Изопропил 2-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-циклогексанкарбоксилат (568).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -DMCO)  $\delta$  8,80 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,60 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 4,72 (квин,  $J=6,2$  Гц, 1H), 4,55-4,48 (м, 1H), 2,61-2,54 (м, 1H), 1,96 (м,

2H), 1,77 (м, 2H), 1,63-1,41 (м, 3H), 1,30-1,23 (м, 1H) и 0,93 (д, J=6,2 Гц, 6H) м.д.  
ЖХМС  $R_t=3,08$  мин, (M+H): 432,46.



569

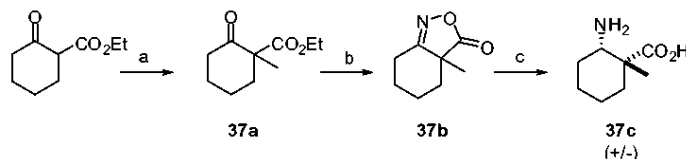
(1S,2S)-Изопропил 2-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-циклогексанкарбоксилат (569).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,57 (с, 1H), 8,80 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36-8,28 (м, 4H), 4,75 (тд, J=12,5, 6,2 Гц, 1H), 4,52 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,00 (м, 2H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,57-1,42 (м, 3H), 1,32-1,24 (м, 1H) и 0,94 (д, J=6,2 Гц, 6H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,7$  мин, (M+H): 432,5.

### Общая схема 37

Получение цис-2-амино-1-метилциклогексанкарбоновой кислоты (37с).



(a) NaH, йодметан ДМФ; (b)  $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ , пиридин, EtOH; (c) Al (Hg), ТГФ- $\text{H}_2\text{O}$  (4:1).

Получение этил 1-метил-2-оксоциклогексанкарбоксилата (37а).

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным в Tetrahedron Letters (2005) 46, 681-685 и JCS, Perkin Trans 1(2000) 3277-3289.

Гидрид натрия (1,48 г, 37,14 ммоль, 60% в масле) дважды промывали гексаном для удаления масла и суспендировали в ДМФ (57 мл) при температуре  $0^\circ\text{C}$ . Затем в течение не менее 5 мин добавляли этил 2-оксоциклогексанкарбоксилат (5,40 мл, 33,76 ммоль). Смесь перемешивали в течение 20 мин и в течение 10 мин добавляли MeI (2,21 мл, 35,45 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и спустя 30 мин разбавляли EtOAc (150 мл) и гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Слои разделяли и водный слой экстрагировали еще два раза EtOAc ( $2\times 100$  мл). Органический слой промывали насыщенным соевым раствором (2 $\times$ ) сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали через силикагель и концентрировали, чтобы получить желаемый продукт (37а).

Получение 3а-метил-4,5,6,7-тетрагидробензо[с]изоксазол-3(3аН)-она (37b).

В смесь этил 1-метил-2-оксоциклогексанкарбоксилата, 37а, (2,05 г, 11,10 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли гидроксилламин гидрохлорид (0,97 г, 13,96 ммоль) и пиридин (0,99 мл, 12,20 ммоль). Смесь нагревали при  $65^\circ\text{C}$  в течение ночи. Раствор концентрировали в вакууме и сырой материал распределяли между водой и EtOAc. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc еще два раза. Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-35% EtOAc/гексаны) с получением желаемого продукта, 37b.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,72-2,65 (м, 1H), 2,29 (тд, J=13,3, 6,3 Гц, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H), 2,07-2,03 (м, 1H), 1,84-1,79 (м, 1H), 1,76-1,56 (м, 2H), 1,54-1,42 (м, 1H) и 1,40 (с, 3H) м.д.

Получение транс-2-амино-1-метилциклогексанкарбоновой кислоты (37с).

К раствору 3а-метил-4,5,6,7-тетрагидро-2,1-бензоксазол-3-она, 37b, (0,075 г, 0,490 ммоль) в ТГФ- $\text{H}_2\text{O}$  (2,5 мл смеси 4:1) при комнатной температуре добавляли свежеполученную амальгаму Al(Hg). Алюминий амальгамировали путем погружения небольших полосок алюминиевой фольги в 2%-ный раствор  $\text{HgCl}_2$ , промыванием водой и EtOH. Через 1 ч добавляли еще 65 мг Al(Hg) и смесь оставляли перемешиваться в течение ночи. Густую эмульсию серого цвета, которая образовывалась, фильтровали через целит и промывали водой и ТГФ. Прозрачный раствор концентрировали в вакууме, промывали метанолом и ТГФ для удаления остаточной воды и концентрировали в вакууме, чтобы получить желаемый продукт в виде стеклообразного твердого вещества как смесь транс- и цис-изомеров (~9:1) с транс-изомером в качестве преобладающего изомера. Продукт был достаточно чистым для использования в последующей реакции.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  2,91 (дд, J=3,9, 11,9 Гц, 1H), 2,25 (дд, J=1,9, 13,4 Гц, 1H), 1,89-1,85 (м, 1H), 1,78-1,53 (м, 3H), 1,47-1,32 (м, 2H), 1,21 (с, 3H) и 1,09-0,99 (м, 1H) м.д.

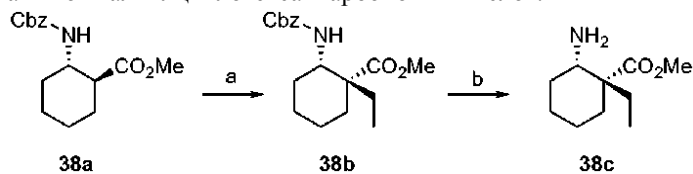
FIA (M+H): 158,1, (M-H): 156,2.

Получение 2-амино-1-этилциклогексанкарбоновой кислоты.

Указанное соединение получали способами, описанными выше, в виде неразделимой смеси цис- и транс-изомеров (70:30) и использовали без дополнительной очистки.

## Общая схема 38

Получение цис-2-амино-1-алкилциклогексанкарбоновых кислот.



(a) LDA, йодэтан, ТГФ; (b) H<sub>2</sub>, Pd-C, MeOH. Альтернативная схема получения цис-2-амино-1-алкилциклогексанкарбоновой кислоты показана в примерах выше. Способ описан в (a) Nemoto, T.; Fukuyama, T.; Yamamoto, E.; Tamura, S.; Fukuda, T.; Matsumoto, T.; Akimoto, Y.; Hamada, Y. *Org. Lett.* 2007, 9 (5), 927-930; (b) Seebach, D.; Estermann, H. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28 (27), 3103-3106.

(1R,2S)-Метил 2-(бензилоксикарбониламино)-1-этилциклогексанкарбоксилат (38b).

В холодный (-78°C) раствор N-изопропилпропан-2-амина (0,77 мл, 5,49 ммоль) в ТГФ (7 мл) добавляли по каплям н-бутиллитий (3,43 мл 1,6 М раствора, 5,49 ммоль). Смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 10 мин. Затем в течение не менее 3 мин добавляли раствор метил (1S,2S)-2-бензилоксикарбониламиноциклогексанкарбоксилата, 38a, (0,40 г, 1,37 ммоль) в ТГФ (2,5 мл). По прошествии 15 мин смесь слегка нагревали (-40°C) в течение 15 мин и вновь охлаждали до -78°C в течение еще 10 мин. Затем в течение 3-5 мин добавляли по каплям йодэтан (0,86 г, 0,44 мл, 5,49 ммоль). Реакционную смесь выдерживали при температуре -78°C в течение 2 ч и оставляли при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили 5 мл насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl, экстрагировали с помощью EtOAc (3×), тщательно промывали 1н. HCl и насыщенным соевым раствором. Объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (SiO<sub>2</sub>, 0-20% EA/гексан, медленное градиентное элюирование) давала 275 мг (63%-ный выход) желаемого продукта (38b). Анализ ЯМР показывал диастереомерное соотношение более чем 10:1 (цис:транс).

<sup>1</sup>H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 7,35-7,28 (м, 5H), 6,62 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,07 (дд, J=12,5, 16,6 Гц, 2H), 3,67 (с, 3H), 3,59 (тд, J=10,0, 4,6 Гц, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,76-1,29 (м, 9H) и 0,83 (т, J=7,6 Гц, 3H) м.д.

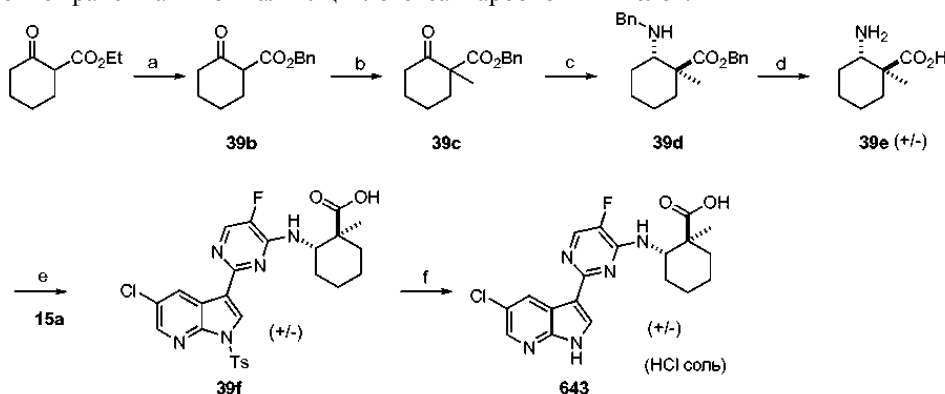
(1R,2S)-Метил 2-амино-1-этилциклогексанкарбоксилат (38c).

Раствор метил (1R,2S)-2-бензилоксикарбониламино-1-этилциклогексанкарбоксилата, 38b, (0,27 г, 0,85 ммоль) в MeOH (7,5 мл) продували азотом и добавляли каталитическое количество Pd (5% Pd на углеороде). Раствор помещали в атмосферу H<sub>2</sub> и перемешивали при комнатной температуре. По прошествии 1 ч суспензию в растворе MeOH фильтровали через целит и концентрировали в вакууме, чтобы получить желаемый продукт (138 мг, 88%-ный выход). Продукт разбавляли ацетонитрилом и концентрировали для удаления остатков метанола.

<sup>1</sup>H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 3,69 (с, 3H), 2,71 (м, 1H), 2,07-2,01 (м, 1H), 1,82 (м, 2H), 1,71-1,27 (м, 9H), 1,64 (м, 2H), 1,56-1,27 (м, 5H) и 0,85 (т, J=7,5 Гц, 3H) м.д.

## Общая схема 39

Получение транс-2-амино-1-алкилциклогексанкарбоновых кислот.



(a) Бензиловый спирт, толуол, сита размером 4 ангстрема, кипячение с обратным холодильником; (b) NaN, MeI, ДМФ; (c) бензиламин, TiCl<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, затем NaCNBH<sub>3</sub>, MeOH, 0°C; (d) H<sub>2</sub>, Pd-C, MeOH; (e) 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ТГФ/CH<sub>3</sub>CN, микроволновое излучение 135°C; (f) HCl, CH<sub>3</sub>CN, диоксан, 80°C.

Общий способ синтеза транс-2-амино-1-алкилциклогексанкарбоновых кислот показан на схеме выше.

Бензил 2-оксоциклогексанкарбоксилат (39b).

Данное соединение получали в соответствии со способом, описанным в литературе: Matsuo, J. et al. *Tetrahedron: Asymmetry* 2007, 18, 1906-1910.

Бензил 1-метил-2-оксоциклогексанкарбоксилат (39с).

Данное соединение получали в соответствии со способами, описанными в литературе: (a) Hayashi, Y.; Shoji, M.; Kishida, S. *Tetrahedron Lett.* 2005, 46, 681-685. (Winfield, C.J.; Al-Mahrizy, Z.; Gravestock, M.; Bugg, T.D.H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 3277.

Транс-бензил 2-(бензиламино)-1-метилциклогексанкарбоксилат (39d) - (рацемический транс).

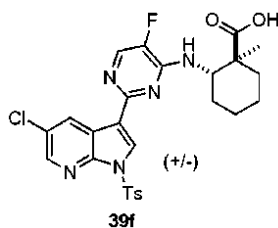
К раствору бензил 1-метил-2-оксоциклогексанкарбоксилата, 39с, (0,50 г, 2,03 ммоль) и бензиламина (0,61 г, 0,63 мл, 5,75 ммоль) в дихлорметане (10,0 мл) добавляли по каплям  $\text{TiCl}_4$  (1,93 мл 1 М раствора, 1,93 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и в течение 3 мин добавляли по каплям раствор  $\text{NaBH}_3\text{CN}$  (0,21 г, 3,34 ммоль) в MeOH. Через 15 мин раствор нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительных 45 мин. Затем смесь разбавляли EtOAc, гасили 10 мл 1 М NaOH. Смесь обрабатывали  $\text{Et}_2\text{O}$  и водный слой экстрагировали несколько раз  $\text{Et}_2\text{O}$  (2×) и EtOAc (1×). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография ( $\text{SiO}_2$ , 0-50% EtOAc-гексаны, градиентное элюирование) и выделение основного компонента давали желаемый продукт (320 мг) в виде отдельного рацемического транс-изомера.

$^1\text{H}$  ЯМР (300,0 МГц, MeOD)  $\delta$  7,34-7,16 (м, 10H), 5,07 (дд,  $J=12,4$ , 31,2 Гц, 2H), 3,78 (д,  $J=13,0$  Гц, 1H), 3,57 (д,  $J=13,0$  Гц, 1H), 2,96 (м, 1H), 1,86 (м, 1H), 1,74-1,57 (м, 3H), 1,52-1,25 (м, 4H) и 1,20 (с, 3H) м.д.

Транс-2-амино-1-метилциклогексанкарбоновая кислота (39е).

К раствору рацемического транс-бензил (1S,2S)-2-(бензиламино)-1-этилциклогексанкарбоксилата, 39d, (0,32 г, 0,91 ммоль) в MeOH (12,8 мл) добавляли Pd (5% Pd на углероде, 0,07 г). Раствор дегазировали и помещали в атмосферу  $\text{H}_2$  при давлении 50 фунтов/кв.дюйм (аппарат Парра) в течение ночи. Смесь фильтровали через целит и фильтрат промывали MeOH. Концентрирование маточной жидкости, последующая азеотропная отгонка с ацетонитрилом (2×) для удаления остатков MeOH давали желаемый продукт (162 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300,0 МГц, MeOD)  $\delta$  3,22 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,77 (м, 2H), 1,57-1,23 (м, 5H) и 1,17 (с, 3H) м.д.

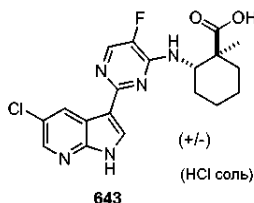


Транс-2-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-метилциклогексанкарбоновая кислота (39f).

В сосуд с 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридином, 15а, (0,27 г, 0,58 ммоль) и транс-2-амино-1-метилциклогексанкарбоновой кислотой, 39е, (0,08 г, 0,47 ммоль) и свежесажженным  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,19 г, 1,75 ммоль) добавляли безводный ТГФ (4,5 мл) и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,9 мл). Сосуд герметично закрывали и нагревали при  $135^\circ\text{C}$  в течение 35 мин (микроволновое излучение). Анализ LC-MS показывал полное преобразование исходных продуктов. Далее реакционную смесь медленно выливали в энергично перемешиваемый раствор 1н. HCl (13,5 мл). pH конечного раствора был 1-2. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтровали через целит и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография ( $\text{SiO}_2$ , 0-10% MeOH-дихлорметан, градиентное элюирование) давала вязкую пену желтого цвета, которую суспендировали в ацетонитриле. Диспергирование с помощью ультразвука, последующее упаривание растворителя давали аморфное твердое вещество белого цвета (240 мг, 74%-ный выход) в виде рацемической смеси транс-стереоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (300,0 МГц, MeOD)  $\delta$  9,02 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,33 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,09-8,05 (м, 3H), 7,38 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 5,04 (дд,  $J=3,6$ , 9,5 Гц, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,09 (м, 1H), 1,83-1,59 (м, 7H), 1,29 (с, 3H) и 1,23 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=4,00$  мин, (M+H): 558,34.



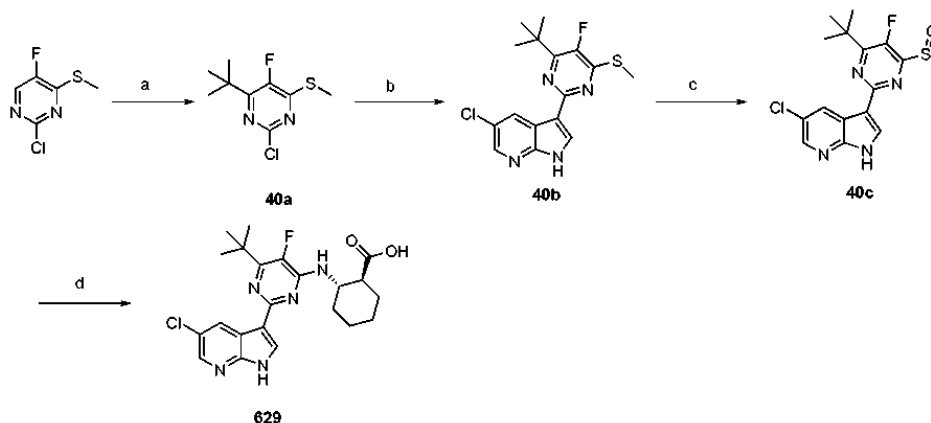
Транс-2-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-метилциклогексанкарбоновая кислота (643).

Во взвесь рацемической транс-2-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-метилциклогексанкарбоновой кислоты, 39f, (0,047 г, 0,084 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2,35 мл) добавляли  $\text{HCl}$  (1,26 мл 4 М раствора, 5,05 ммоль) в диоксане. Суспензия становилась прозрачным раствором. Сосуд герметично закрывали и нагревали при  $80^\circ\text{C}$  в течение 2 ч, в течение которых образовывалась густая взвесь. Взвеси давали охладиться до комнатной температуры в течение ночи. Добавляли дополнительное количество  $\text{CH}_3\text{CN}$  и смесь центрифугировали. Органический слой отбрасывали, а твердый продукт растирали еще три раза в  $\text{CH}_3\text{CN}$  с получением аморфного твердого продукта белого цвета в виде рацемической смеси транс-стереоизомеров.

$^1\text{H}$  ЯМР (300,0 МГц,  $\text{MeOD}$ )  $\delta$  8,98 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,38 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,30 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 5,26-5,22 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 4H), 1,68-1,59 (м, 3H) и 1,36 (с, 3H) м.д.

ЖХМС  $R_t=3,30$  мин, (M+H): 404,36.

#### Общая схема 40



а) трет-Бутилмагний хлорид;  $\text{I}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ТГФ, DME; б) 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-б]пиридин, DME/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , тетраakis-трифенилфосфан палладий(0),  $130^\circ\text{C}$ , микроволновое излучение; в) mCPBA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; г) (1S,2S)-2-аминоциклогексанкарбоновая кислота,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , ТГФ- $\text{CH}_3\text{CN}$  (3:1),  $150^\circ\text{C}$  микроволновое излучение.

Получение 4-трет-бутил-2-хлор-5-фтор-6-(метилтио)пиримидина (40а).

В холодный ( $0^\circ\text{C}$ ) раствор трет-бутилмагнийхлорида (7,5 мл, 1 М раствор в ТГФ, 7,5 ммоль) в ТГФ (15 мл) медленно добавляли раствор 2-хлор-5-фтор-4-(метилтио)пиримидина (0,9 г, 5,0 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре  $15^\circ\text{C}$  в течение 1 ч, затем охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  и добавляли триэтиламин (0,7 мл, 5,0 ммоль), с последующим добавлением раствора йода (1,3 г, 5,0 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл). Добавляли воду (10 мл) для того, чтобы погасить реакцию и устанавливали pH равным 1, используя бн соляную кислоту. Водную фазу дважды экстрагировали этилацетатом ( $2 \times 15$  мл). Объединенные органические фазы промывали водным раствором тиосульфата натрия и затем насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме, что давало твердый продукт коричневого цвета, который использовали без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (300,0 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2,52 (с, 3H), 1,30 (с, 9H) м.д.

ЖХМС (M+1): 233,0.

Получение 3-(трет-бутил-5-фтор-6-(метилтио)пиримидин-2-ил)-5-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридина (40b).

В дегазированный раствор 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-б]пиридина (0,22 г, 0,50 ммоль), 4-трет-бутил-2-хлор-5-фтор-6-тиометоксипиримидина, 40а, (0,12 г, 0,50 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (3 мл) и водном  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,75 мл 2 М раствора, 1,5 ммоль) добавляли тетраakis-(трифенилфосфан)палладий(0) (0,03 г, 0,03 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение дополнительных 15 мин. Смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при температуре  $150^\circ\text{C}$  в течение 20 мин. Добавляли этилацетат (15 мл). Органический слой отделяли и промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-100%  $\text{EtOAc}$ /гексаны) с получением желаемого продукта, 40b (47 мг).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,82 (ушир., 1H), 8,81 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,20 (дд,  $J=7,2, 2,2$  Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,41 (с, 9H) м.д.

ЖХМС (M+1): 352,3.

Получение 3-(трет-бутил-5-фтор-6-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (40с).

В раствор 3-(трет-бутил-5-фтор-6-(метилтио)пиримидин-2-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина, 40b, (0,05 г, 0,11 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3,4 мл) добавляли mCPBA (0,02 г, 0,11 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (5 мл). Водный слой экстрагировали с помощью  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Объединенные органические фазы снова промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме с получением желаемого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,93 (ушир., 1H), 8,79 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,25 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 7,19 (с, 1H), 2,98 (с, 3H), 1,47 (с, 9H) м.д.

ЖХМС ( $M+1$ ): 368,3.

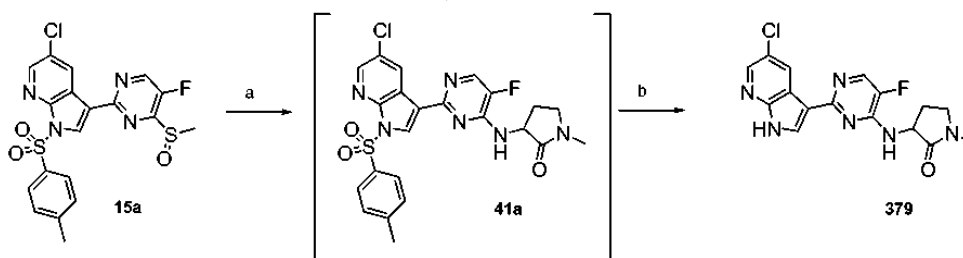
Получение (1*S*,2*S*)-2-(6-трет-бутил-2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоновой кислоты (629).

Смесь 3-(трет-бутил-5-фтор-6-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина, 40с, (0,05 г, 0,14 ммоль), (1*S*,2*S*)-2-аминоциклогексанкарбоновой кислоты (0,04 г, 0,27 ммоль), свежесажженного  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,04 г, 0,41 ммоль) и  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,37 мл, 0,27 ммоль) в ТГФ (1 мл) и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0,5 мл) нагревали в герметично закрытом сосуде до температуры  $140^\circ\text{C}$  в течение 30 мин в условиях микроволнового излучения. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли раствор 1н.  $\text{HCl}$  (0,5 мл, 0,5 ммоль) и смесь концентрировали, что давало твердый продукт желтого цвета, который очищали с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ (0-50% метанол в воде) с получением желаемого продукта, 629, в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  12,26 (с, 1H), 8,79 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,13 (д,  $J=2,7$  Гц, 1H), 7,25 (д,  $J=8,3$  Гц, 1H), 4,34 (м, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,05 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,57 (м, 2H), 1,39 (с, 9H) и 1,26-1,17 (м, 2H) м.д.

ЖХМС ( $M+1$ ): 446,23.

#### Общая схема 41



(a) 3-Амино-1-метилпирролидин-2-он, DMA,  $140^\circ\text{C}$  микроволновое излучение; (b) i:  $\text{LiOH}$ , ТГФ, микроволновое излучение,  $120^\circ\text{C}$ , или ii:  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ .

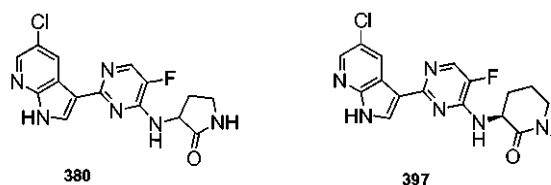
Получение 3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилпирролидин-2-она (379).

Раствор 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[2,3-*b*]пиридина, 15a, (0,060 г, 0,129 ммоль) в ДМФА (0,5 мл) обрабатывали 3-амино-1-метилпирролидин-2-оном (0,030 г, 0,258 ммоль) и реакционную смесь нагревали при температуре  $140^\circ\text{C}$  в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем обрабатывали 0,5 мл 25%-ного  $\text{NaOMe}$  в  $\text{MeOH}$  и нагревали при температуре  $50^\circ\text{C}$  в течение 15 мин. Смесь затем распределяли между насыщенным водным раствором  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и  $\text{EtOAc}$ . Водный слой экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$  еще два раза и объединенные органические фазы концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ. Выделенный продукт фильтровали через основную смолу для удаления остатков ТФУ и получали желаемый продукт.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{MeOD}$ )  $\delta$  8,72 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,21 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,11-8,07 (м, 2H), 4,94 (т,  $J=9,3$  Гц, 1H), 3,64-3,51 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,68-2,54 (м, 1H) и 2,37-2,23 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, ( $M+H$ ): 361,3.

Следующие соединения тоже могут быть получены таким же способом, который представлен на схеме 41.



3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пирролидин-2-он (380).

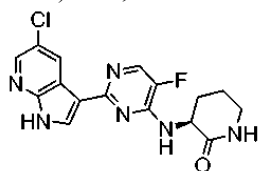
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,79 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,20 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,07 (д,  $J=3,9$  Гц, 1H), 4,91 (дд,  $J=8,7, 10,6$  Гц, 1H), 3,61-3,46 (м, 2H), 2,68-2,58 (м, 2H) и 2,48-2,31 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, (M+H): 347,3.

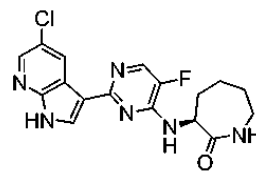
(S)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилпиперидин-2-он (397).

$^1\text{H}$  ЯМР (300,0 МГц, ДМСО)  $\delta$  8,65 (д,  $J=2,5$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,20-8,19 (м, 2H), 7,63 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,78-4,74 (м, 1H), 3,41 (т,  $J=5,4$  Гц, 2H), 3,17 (MeOH), 2,89 (с, 3H), 2,50 (ДМСО), 2,18-2,15 (м, 1H) и 1,99 (д,  $J=7,4$  Гц, 2H) м.д.

ЖХМС  $R_t=2,2$  мин, (M+H): 375,4.



416



417

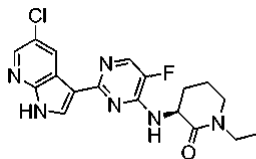
(S)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-2-он (416).

ЖХМС  $R_t=1,6$  мин, (M+H): 361,3.

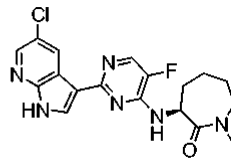
(S)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)азепан-2-он (417).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, ДМСО)  $\delta$  12,33 (с, 1H), 8,74 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,21 (т,  $J=3,7$  Гц, 2H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,21 (д,  $J=5,8$  Гц, 1H), 4,86 (дд,  $J=6,3, 10,5$  Гц, 1H), 3,51-3,41 (м, 1H), 3,25-3,16 (м, 1H), 2,13-1,85 (м, 4H), 1,66-1,52 (м, 1H) и 1,40-1,20 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=1,7$  мин, (M+H): 375,4.



460



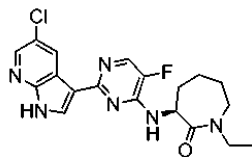
461

(S)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-этилпиперидин-2-он (460).

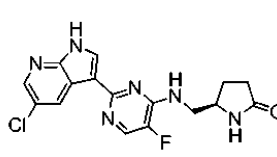
ЖХМС  $R_t=2,0$  мин, (M+H): 389,1.

(S)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилазепан-2-он (461).

ЖХМС  $R_t=2,0$  мин, (M+H): 389,1.



462



503

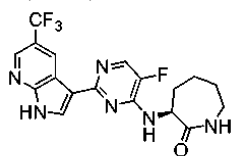
(S)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-этилазепан-2-он (462).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,35 (с, 1H), 8,68 (д,  $J=1,7$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J=2,0$  Гц, 1H), 8,21 (м, 2H), 7,28 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,98 (дд,  $J=6,9, 10,7$  Гц, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,84 (дд,  $J=11,4, 15,5$  Гц, 1H), 3,49-3,17 (м, 5H), 2,08 (д,  $J=13,1$  Гц, 1H), 1,95-1,88 (м, 3H), 1,65-1,58 (м, 1H), 1,42 (м, 1H) и 1,04 (т,  $J=7,0$  Гц, 3H) м.д.

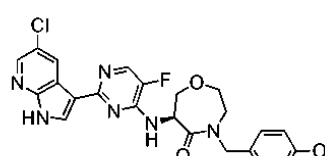
ЖХМС  $R_t=3,3$  мин, (M+H): 403,4.

(R)-5-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)метил)-пирролидин-2-он (503).

ЖХМС  $R_t=2,2$  мин, (M+H): 361,2.



502



505

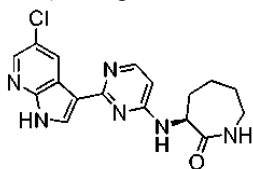
(S)-3-(5-Фтор-2-(5-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)азепан-2-он (502).

ЖХМС  $R_t=2,3$  мин, (M+H): 409.

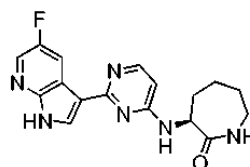
(S)-6-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-4-(4-метоксибензил)-1,4-оксазепан-5-он (505).

ЖХМС  $R_t=3,1$  мин, (M+H): 497,7.

Исходный амин для данного соединения получали, следуя установленным методам, как описано в Blizzard, Timothy A.; Chen, Helen Y.; Wu, Jane Yang; Kim, Seongkon; Ha, Sookhee; Mortko, Christopher J.; Variankaval, Narayan; Chiu, Anna. 7-Oxo-2,6-Diazabicyclo[3,2,0]heptane-6-sulphonic acid derivatives as b-lactamase inhibitors and their preparation, pharmaceutical compositions and use in the treatment of bacterial infections. PCT Int. Appl. (2008), 101 p. WO 2008/039420.



500



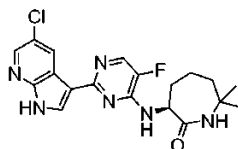
501

(S)-3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)азепан-2-он (500).

ЖХМС  $R_t=1,6$  мин, (M+H): 357,6.

(S)-3-(2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)азепан-2-он (501).

ЖХМС  $R_t=1,6$  мин, (M+H): 341,4.



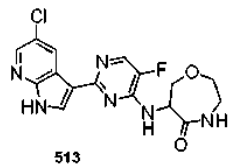
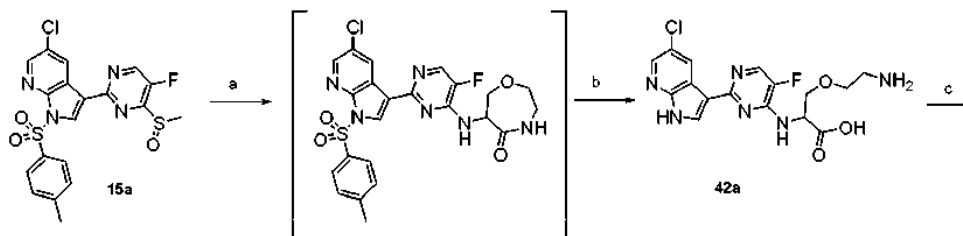
504

3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-7,7-диметилазепан-2-он (504).

ЖХМС  $R_t=3,2$  мин, (M+H): 403,6.

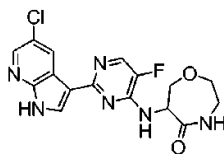
Амин для данного соединения получали в соответствии со способами, как описано в работе J.A. Robl, E. Sieber-McMaster, R. Sulsky Synthetic routes for the generation of 7,7-dialkyl-2-azepinones. Tetrahedron Letters (1996), 37(50), 8985-8988.

#### Общая схема 42



513

(a) 3-Амино-1-метилпирролидин-2-он, DMA, 140°C микроволновое излучение; (b) LiOH, ТГФ, микроволновое излучение, 120°C; (c) EDCI, HOAt,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , DCM-ДМФ (2:1).



513

6-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1,4-оксазепан-5-он (513).

Смесь 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридина, 15a, (0,17 г, 0,36 ммоль) и (6S)-6-амино-1,4-оксазепан-5-она (0,06 г, 0,43 ммоль) в ДМФ (2 мл) с  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,10 мл, 0,57 ммоль) нагревали при 90°C. По прошествии 1 ч температуру поднимали до

100°C. Через 24 ч смесь нагревали при 140°C в течение 15 мин (микроволновое излучение). Смесь распределяли между водой и EtOAc и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc еще два раза. Объединенные органические фазы сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме.

Полученный сырой продукт (0,16 г) обрабатывали LiOH (1н. раствор, 1 мл) в ТГФ (3 мл) в течение ночи. Анализ LC-MS показывал протекание гидролиза амида одновременно с детоцилизацией. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением получистого продукта (23 мг). Данное вещество подвергали циклизации без дополнительной очистки.

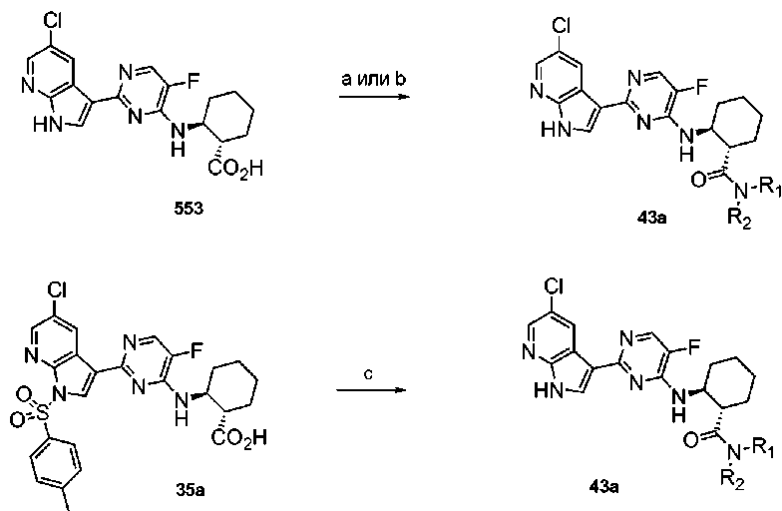
В колбу помещали сырой продукт (0,020 г, 0,051 ммоль), EDCI (0,010 г, 0,056 ммоль) и HOAt (0,002 г, 0,015 ммоль) и DCM (1 мл), добавляли <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,018 мл, 0,100 ммоль) и ДМФ (0,5 мл). Спустя 1 ч добавляли еще EDCI (0,7 экв.). Через 3,5 ч реакция завершалась, и смесь концентрировали в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ, затем удаление соли ТФУ с помощью фильтрации через основную смолу давали желаемый продукт.

ЖХМС R<sub>t</sub>=1,9 мин, (M+H): 377,5.

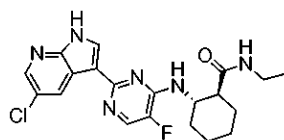
Исходный амин для данного соединения получали в соответствии со способами, как описано в J.A. Robl, E. Sieber-McMaster, R. Sulsky Synthetic routes for the generation of 7,7-dialkyl-2-azepinones. Tetrahedron Letters (1996), 37(50), 8985-8988.

### Общая схема 43

Далее представлены общие способы преобразования циклогексанкарбоновых кислот, 553 или 35а, в карбоксамиды типа 43а.



(a) Амин, НАТУ, ДМФ; (b) BOC<sub>2</sub>O, NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub>H, пиридин, ДМФ; (c) i: амин, НАТУ, ДМФ; затем ii: 1н. LiOH.



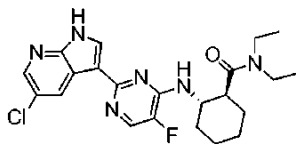
521

Получение (1S,2S)-2-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-N-этилциклогексанкарбоксамид (521).

В смесь (1S,2S)-2-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[5,4-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-циклогексан-1-карбоновой кислоты, 553, (0,049 г, 0,126 ммоль) и НАТУ (0,056 г, 0,147 ммоль) в ДМФ (1,0 мл) при комнатной температуре добавляли этиламин (0,189 мл 2 М раствора, 0,377 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре до тех пор, пока весь исходный продукт не преобразуется, о чем можно было судить по данным ВЭЖХ. По прошествии 45 мин смесь распределяли между водным K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и EtOAc и органический слой отделяли и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Препаративная ВЭЖХ давала желаемый продукт в виде соли ТФУ, которую преобразовывали в основное соединение путем элюирования через основной картридж PSA с помощью MeOH и последующего концентрирования в вакууме. (14 мг, 30%-ный выход).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,53 (ддд, J=7,1, 11,1 Гц, 1H), 3,15-3,02 (м, 2H), 2,43-2,34 (м, 1H), 2,30-2,26 (м, 1H), 1,97-1,82 (м, 3H), 1,77-1,65 (м, 2H), 1,47-1,35 (м, 2H) и 0,97 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.д.

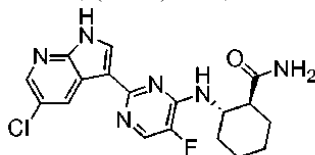
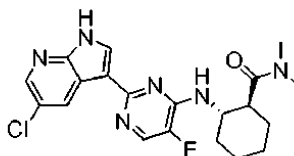
ЖХМС R<sub>t</sub>=2,0 мин, (M+H): 417,5.



520

(1S,2S)-2-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-N,N-диэтилциклогексанкарбоксамид.

ЖХМС  $R_t=2,26$  мин, (M+H): 445,58.

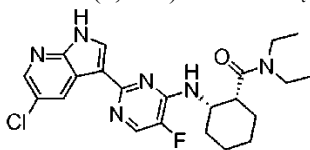
544  
(+/-)543  
(+/-)

Получение цис-2-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоксамид (544) и цис-2-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-N,N-диметилциклогексанкарбоксамид (543).

В смесь цис-2-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанкарбоновой кислоты, 554, (0,30 г, 0,77 ммоль) в ДМФ (5 мл) при комнатной температуре добавляли пиридин (0,61 г, 0,62 мл, 7,70 ммоль), затем ди-трет-бутил дикарбонат (0,50 г, 2,31 ммоль) и  $\text{NH}_4\text{CO}_3\text{H}$  (0,33 г, 4,22 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Анализ LC-MS показывал присутствие желаемого первичного амида, а также N,N-диметиламида продукта. 1-мл аликвоту реакционного раствора подкисляли с помощью НОАс и разбавляли ДМСО. Препаративная хроматография ВЭЖХ давала небольшие количества обоих продуктов.

Первичный амид, 544, рацемическая смесь - (8,6 мг): ЖХМС  $R_t=1,94$  мин, (M+H): 389,42.

Диметиламид, 543, рацемическая смесь - (3,7 мг): ЖХМС  $R_t=2,52$  мин, (M+H): 417,44.



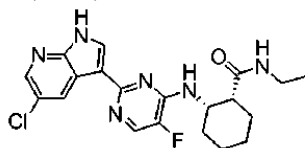
518

Получение (1R,2S)-2-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-N,N-диэтилциклогексанкарбоксамид (518).

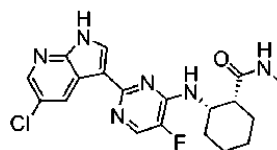
В смесь (1R,2S)-2-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-б]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексан-1-карбоновой кислоты (0,050 г, 0,092 ммоль) и НАТУ (0,045 г, 0,120 ммоль) в ДМФ (1 мл) при комнатной температуре добавляли N,N-диэтиламин (0,138 мл 2 М раствора, 0,280 ммоль). Когда реакция завершается, о чем можно было судить с помощью ВЭЖХ, добавляли LiOH (0,4 мл 1 М раствора, 0,4 ммоль) в воде. Через 6 ч опять добавляли LiOH (0,4 мл 1 М, 0,4 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Добавляли водный  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×), объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Препаративная ВЭЖХ давала желаемый продукт в виде соли ТФУ, которую преобразовывали в HCl соль путем обработки HCl в MeOH и последующего упаривания растворителей (12,9 мг, 28%-ный выход).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,67 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,41 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,35 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,75-4,73 (м, 1H), 3,74-3,58 (м, 1H), 3,42 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 2H), 2,57 (м, 1H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,96-1,76 (м, 4H), 1,06 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H) и 0,94 (т,  $J=7,1$  Гц, 3H) м.д.

ЖХМС  $R_t=3,3$  мин, (M+H): 445,6.



519

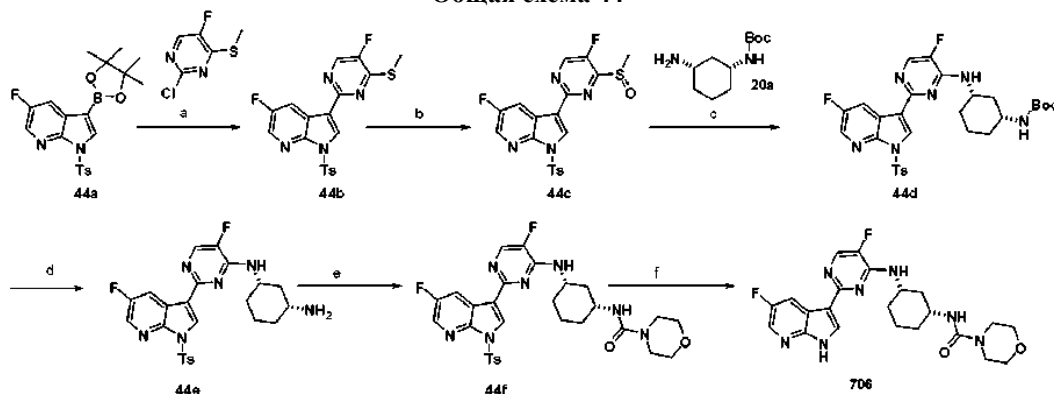
539  
(+/-)

(1R,2S)-2-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-N-этилциклогексанкарбоксамид (519).

ЖХМС  $R_t=2,95$  мин, (M+H): 417,5.

цис-2-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-N-метилциклогексанкарбоксамид (539) -рацемическая смесь  
ЖХМС  $R_t=2,13$  мин, (M+H): 403,44.

## Общая схема 44



(a)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , натрия карбонат, DME/вода, кипячение с обратным холодильником; (b) метаклорпербензойная кислота, дихлорметан, комн. темп.; (c) 20a, тетрагидрофуран, 50°C; (d) трифторуксусная кислота, дихлорметан, комн. темп.; (e) морфолин-4-карбонилхлорид, диметилформамид, комн. темп.; (f) метоксид натрия, метанол, комн. темп.

Получение 5-фтор-3-[5-фтор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил]-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (44b).

2-Хлор-5-фтор-4-метилсульфанилпиримидин (34,1 г, 191,0 ммоль), 5-фтор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-б]пиридин, 44a, (53,0 г, 127,3 ммоль) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (40,5 г, 381,9 ммоль) растворяли в смеси DME (795 мл) и воды (159 мл). Смесь продували азотом в течение 20 мин и обрабатывали  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (7,4 г, 6,6 ммоль). После продувки азотом в течение еще 20 мин реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (600 мл). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и осадок затем собирали фильтрацией, промывали водой и ацетонитрилом и сушили при температуре 50°C с получением 48,2 г 5-фтор-3-[5-фтор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил]-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  8,70-8,58 (м, 2H), 8,54-8,41 (м, 2H), 8,09 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,45 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 2,76 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

Получение 5-фтор-3-[5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил]-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина (44c).

5-Фтор-3-[5-фтор-4-(метилтио)пиримидин-2-ил]-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин, 44b, (48,2 г, 111,5 ммоль) растворяли в дихлорметане (2,3 л) и обрабатывали частью m-CPBA (27,5 г, 122,6 ммоль), поддерживая при этом температуру ниже 20°C. После того как добавление завершится, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем обрабатывали другую часть m-CPBA (1,9 г) и перемешивали в течение еще 1 ч. Реакционную смесь промывали 12% водным  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2×1,0 л) и органический слой сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением 50 г 5-фтор-3-[5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил]-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина в виде твердого продукта желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9,11 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,65 (дд,  $J=9,0, 2,9$  Гц, 1H), 8,52 (дд,  $J=2,8, 1,2$  Гц, 1H), 8,11 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 7,46 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).

Получение трет-бутил N-[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамата (44d).

5-Фтор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин, 44c, (5,9 г, 10,5 ммоль) и трет-бутил N-[(1R,3S)-3-аминоциклогексил]карбамат (3 г, 12,60 ммоль) растворяли в ТГФ (100 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 6 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли целит и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток на подложке из целита очищали путем хроматографии на силикагеле (20-80%  $\text{EtOAc}$ /гексан, градиент) с получением 3,7 г трет-бутил N-[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамата.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,51 (с, 1H), 8,46-8,41 (м, 1H), 8,29 (д,  $J=1,6$  Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,06 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,27 (д,  $J=8,4$  Гц, 2H), 4,91 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,41 (с, 1H), 4,29-4,01 (м, 1H), 3,64 (с, 1H), 2,47 (д,  $J=11,5$  Гц, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,24 (д,  $J=13,1$  Гц, 1H), 2,08 (д,  $J=10,9$  Гц, 1H), 1,91 (д,  $J=13,8$  Гц, 1H), 1,43 (с, 9H), 1,30-1,03 (м, 4H).

Получение (1S,3R)-N<sup>1</sup>-[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамина (44e).

трет-Бутил N-[(1R, 3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамат, 44d, (3,7 г, 6,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (105 мл) и обрабатывали трифторуксусной кислотой (31 мл). Спустя 5 мин летучие продукты упаривали при пониженном давлении и полученный остаток обрабатывали 1н. NaOH (75 мл). Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой (3×30 мл) и сушили в вакууме с получением 2,7 г (1S,3R)-N<sup>1</sup>-[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамина в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,56 (дд, J=8,0, 3,9 Гц, 2H), 8,35-8,26 (м, 1H), 8,12 (дд, J=10,3, 6,1 Гц, 3H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,36-4,21 (м, 1H), 3,28-3,13 (м, 1H), 2,48 (д, J=12,3 Гц, 1H), 2,46 (с, 3H), 2,25-1,97 (м, J=17,3, 10,6, 4,1 Гц, 4H), 1,76-1,28 (м, 3H).

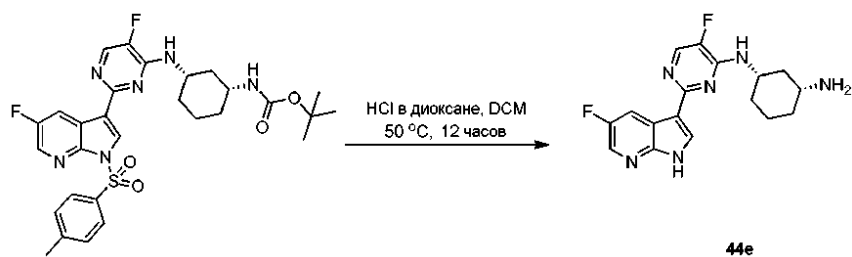
Получение N-[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]морфолин-4-карбоксамида (44f).

(1S,3R)-N<sup>1</sup>-[5-Фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамин, 44e, (2,3 г, 4,6 ммоль) растворяли в ДМФ (50 мл) и обрабатывали морфолин-4-карбонилхлоридом (2,1 г, 13,8 ммоль) и DIPEA (4,2 г, 5,6 мл, 32,3 ммоль). Через 1 ч полученный раствор разбавляли водой (400 мл) и дополнительно перемешивали в течение 2 ч. Полученный осадок собирали фильтрацией, промывали водой (3×50 мл) и сушили, что давало сырой продукт. Этот продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на 40-г колонке, используя EtOAc/DCM 20-100%, получая 2,0 г N-[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]морфолин-4-карбоксамида в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,53-8,43 (м, J=11,9, 2,7 Гц, 3H), 8,22 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 2H), 6,32 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,05 (с, J=19,4 Гц, 1H), 3,62 (с, 1H), 3,58-3,45 (м, 4H), 3,27-3,18 (м, 4H), 2,36 (с, 3H), 2,12 (д, J=11,7 Гц, 1H), 1,99 (д, J=9,5 Гц, 1H), 1,83 (д, J=10,3 Гц, 2H), 1,53-1,11 (м, J=32,3, 22,8, 10,9 Гц, 4H).

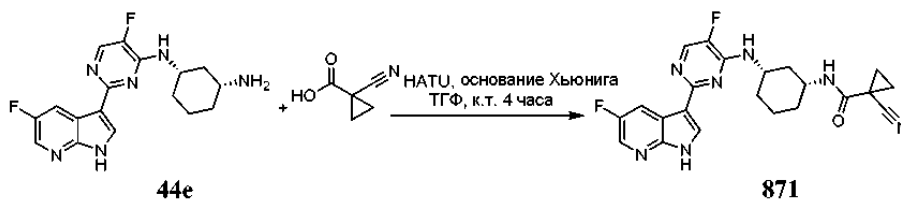
Получение N-[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]морфолин-4-карбоксамида (706).

N-[(1R,3S)-3-[[5-Фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]морфолин-4-карбоксамида, 44f, (2,0 г, 3,2 ммоль) суспендировали в метаноле (50 мл) и обрабатывали 25%-ным метоксидом натрия в метаноле (19,9 мл, 92,3 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток распределяли между водой (100 мл) и этилацетатом (100 мл). Органический слой собирали, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали, что давало сырой продукт в виде твердого продукта желтого цвета. Данный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле на 40-г колонке, используя DCM/MeOH 1-6%. Очищенные фракции обрабатывали 2н. HCl в эфире и концентрировали с получением 1,5 г N-[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]морфолин-4-карбоксамида в виде твердого вещества белого цвета.



Получение (1S,3R)-N<sup>1</sup>-(2-фтор-5-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)циклогексан-1,3-диамина (44e).

К раствору трет-бутил (1R,3S)-3-(2-фтор-5-(5-фтор-1-тозил-1H-пирроло-[2,3-b]пиридин-3-ил)фениламино)циклогексилкарбамата, 44d, (0,65 г, 1,09 ммоль) в метилхлориде (22 мл) добавляли хлористый водород (2,71 мл 4 М раствора в 1,4-диоксане, 10,86 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 50°C и перемешивали в течение 6 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме, получая твердый продукт желтого цвета. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (25-50% этилацетат/гексаны, градиент). Желаемые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением 350 мг 44e в виде порошка желтого цвета.

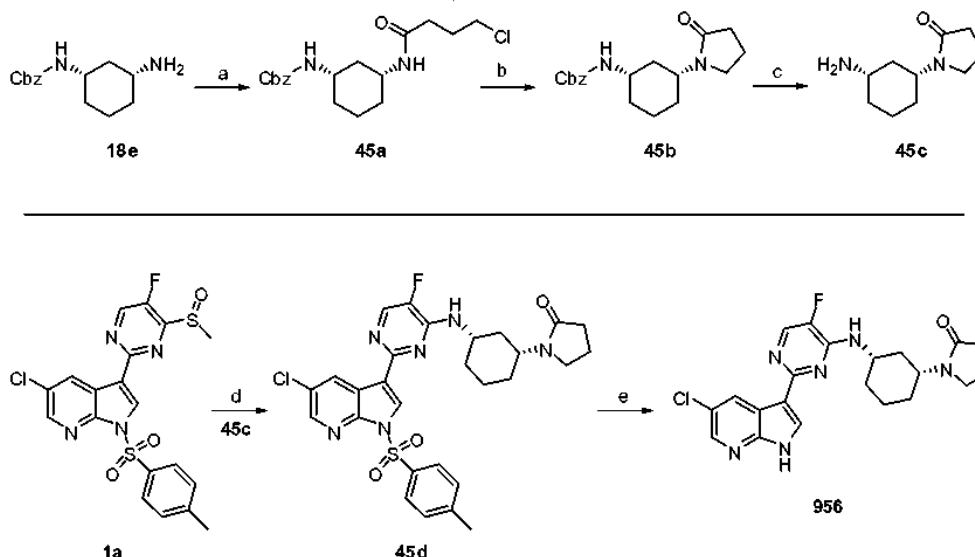


Синтез 1-циано-N-((1R,3S)-3-(2-фтор-5-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)фениламино)-циклогексил)циклопропанкарбоксамид (871).

К раствору 1-циано-1-циклопропанкарбоновой кислоты (0,058 г, 0,527 ммоль) в ТГФ при комнатной температуре добавляли HATU (0,200 г, 0,527 ммоль), затем N,N-диизопропилэтиламин (0,334 мл, 1,91 ммоль). Раствор перемешивали в течение 10 мин. Затем добавляли (1S,3R)-N<sup>1</sup>-(2-фтор-5-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)фенил)циклогексан-1,3-диамин, 44e, (0,200 г, 0,584 ммоль) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством хроматографии на силикагеле (30-60% этилацетат/гексаны), что давало 80 мг 871 в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,80 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,80 (с, 1H), 2,17-1,94 (м, 2H), 1,90-1,71 (м, 2H), 1,71-1,06 (м, 8H).

#### Общая схема 45



(a) 4-Хлорбутаноилхлорид, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (b) KOtBu, ТГФ; (c) H<sub>2</sub>, Pd-C, MeOH; (d) 45c, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, ТГФ-CH<sub>3</sub>CN, 135°C; (e) 4 М HCl, диоксан-CH<sub>3</sub>CN.

Получение бензил (1S,3R)-3-(4-хлорбутанамидо)циклогексилкарбамата (45a).

В перемешиваемую взвесь бензил N-[(1S,3R)-3-аминоциклогексил]карбамата, 18e, (0,97 г, 3,41 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (34 мл) добавляли Et<sub>3</sub>N (1,00 мл, 7,15 ммоль), затем 4-хлорбутаноилхлорид (0,40 мл, 3,58 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре смесь разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, промывали 1н. HCl (2×), 1н. NaOH (2×) и насыщенным соевым раствором. Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1,07 г желаемого продукта.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,33-7,26 (м, 5H), 5,04 (с, 2H), 3,73-3,65 (м, 1H), 3,56 (т, J=6,5 Гц, 2H), 3,44 (дкв, J=3,9, 15,6 Гц, 1H), 2,33-2,28 (м, 2H), 2,11-1,97 (м, 3H), 1,90-1,75 (м, 3H), 1,45-1,28 (м, 1H) и 1,18-1,02 (м, 3H) м.д.

Получение бензил (1S,3R)-3-(2-окспирролидин-1-ил)циклогексилкарбамата (45b).

Во взвесь бензил (1S,3R)-3-(4-хлорбутанамидо)циклогексилкарбамата, 45a, (0,21 г, 0,58 ммоль) в ТГФ (8,2 мл) при комнатной температуре добавляли трет-бутоксид калия (0,08 г, 0,69 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 25 ч смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и экстрагировали с помощью Et<sub>2</sub>O (3×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (SiO<sub>2</sub>, 0-100% EtOAc-гексан, градиент) давала единственную фракцию, состоящую из желаемого продукта и небольшого количества исходного продукта (168 мг). Данный продукт сразу подвергли реакции по удалению защитных групп.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 7,33-7,27 (м, 5H), 5,04 (с, 2H), 3,95-3,88 (м, 1H), 3,58-3,38 (м, 3H), 2,38-2,28 (м, 2H), 2,11-1,76 (м, 6H), 1,63 (д, J=2,7 Гц, 1H), 1,46-1,34 (м, 3H) и 1,21-1,06 (м, 2H) м.д.

Получение 1-((1R,3S)-3-аминоциклогексил)пирролидин-2-она (45с).

Дегазированный раствор бензил (1S,3R)-3-(2-оксопирролидин-1-ил)циклогексилкарбамата, 45b, (0,165 г, 0,522 ммоль) и Pd-на-С (10 мас.%, Degussa, 0,050 г, 0,024 ммоль) в MeOH (15 мл) помещали в атмосферу H<sub>2</sub> (баллон). По прошествии 105 мин анализ ТСХ (10% MeOH-DCM) показывал полное завершение расходования исходного продукта. H<sub>2</sub> удаляли, и раствор фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт подвергали азеотропной отгонке с CH<sub>3</sub>CN (2×) для удаления каких-либо остатков MeOH и получали желаемый продукт (96 мг): FIA (M+H<sup>+</sup>) 183,27.

Получение 1-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)пирролидин-2-она (45d).

Смесь 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридина, 1a, (0,14 г, 0,29 ммоль) и 1-((1R,3S)-3-аминоциклогексил)пирролидин-2-она, 45с, (0,10 г, 0,53 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,09 г, 0,88 ммоль) свежесажженный, в ТГФ (2,25 мл) и CH<sub>3</sub>CN (0,45 мл) нагревали при температуре 135°C в течение 30 мин. Смесь медленно выливали в 15 мл 1 М HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (5×).

Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (SiO<sub>2</sub>, 0-20% MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, градиент) давала конечный продукт в виде вязкого осадка. Растирание в CH<sub>3</sub>CN давало порошок не совсем белого цвета (105 мг), который был загрязнен, но который обрабатывали напрямую на конечной стадии удаления защитных групп.

ЖХ/МС R<sub>t</sub>=3,90 мин, (M+H): 589,49.

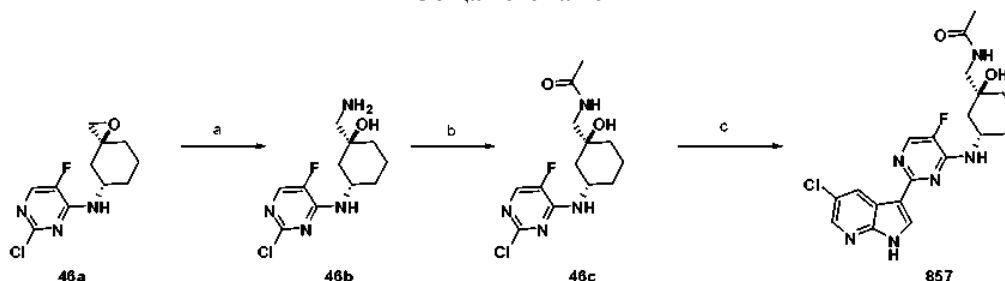
Получение 1-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)пирролидин-2-она (95b).

Смесь частично очищенного 1-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)пирролидин-2-она, 45d, (0,105 г, 0,180 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (5 мл) обрабатывали HCl (2 мл 4 М, 8,00 ммоль) в диоксане при температуре 70°C. Через 2 ч смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли CH<sub>3</sub>CN, и твердый продукт, который выпадал в осадок, растирали в дополнительном количестве CH<sub>3</sub>CN (3×). Препаративная ВЭЖХ давала желаемый продукт в виде HCl соли (35 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,54-4,47 (м, 1H), 4,13 (т, J=11,8 Гц, 1H), 3,57-3,45 (м, 2H), 2,42-2,36 (м, 2H), 2,25 (м, 1H), 2,15-2,00 (м, 4H), 1,90-1,59 (м, 4H) и 1,53-1,43 (м, 1H) м.д.

ЖХ/МС R<sub>t</sub>=3,15 мин, (M+H): 429,53.

#### Общая схема 46



(a) 30%-ный гидроксид аммония, вода, 50°C; (b) ацетилхлорид, диизопропилэтиламин, дихлорметан, комнатная температура; (c) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, 2 М раствор карбоната натрия, ацетонитрил, 130°C, микроволновое излучение.

Получение (1S,3S)-1-(аминометил)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанол (46b).

2-Хлор-5-фтор-N-[(3S,5S)-1-оксапиро[2,5]октан-5-ил]пиримидин-4-амин, 46a, (0,19 г, 0,73 ммоль) растворяли в воде (75 мл) и обрабатывали 30%-ным гидроксидом аммония (10 мл, 86,0 ммоль). Суспензию нагревали при 50°C в течение 5 ч, затем оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Летучие продукты упаривали при пониженном давлении и остаток, (1S,3S)-1-(аминометил)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанол, подавали на следующую стадию без дополнительной очистки.

Получение N-{[(1S,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил]метил}-ацетида (46с).

(1S,3S)-1-(Аминометил)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанол, 46b, (0,19 г, 0,69 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл) и обрабатывали DIPEA (1,20 мл, 6,91 ммоль) и ацетилхлоридом (0,10 мл, 1,38 ммоль). Спустя 5 мин реакционную смесь разбавляли 1н. HCl (30 мл) и pH водного слоя делали щелочным путем добавления 1н. NaOH. Полученную суспензию экстрагировали с помощью дихлорметана (50 мл). Органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме, что давало сырой продукт, который очищали путем хроматографии на силикагеле (20-100% EtOAc/гексан,

градиент) с получением 195 мг N-{[(1S,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил]метил}ацетамида в виде пенистого твердого вещества белого цвета.

ЖХМС  $R_t=2,82$  мин, (M+1): 317,33.

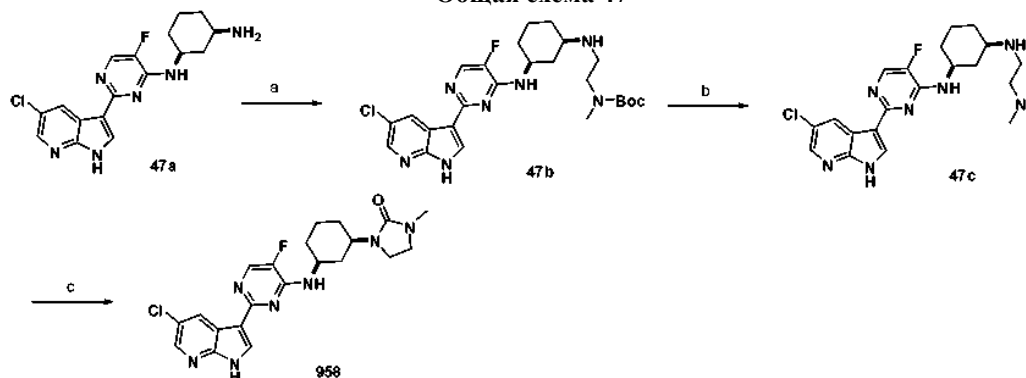
Получение N-{[(1S,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил]метил}ацетамида (857).

N-{[(1S,3S)-3-(2-Хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил]метил}ацетамид, 46с, (0,2 г, 0,6 ммоль) растворяли в ацетонитриле (6 мл) и обрабатывали 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-б]пиридином (0,5 г, 1,2 ммоль), затем  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,07 г, 0,06 ммоль). Добавляли водный 2 М карбонат натрия (3,0 мл, 6,1 ммоль), и сосуд герметично закрывали и нагревали воздействием микроволнового излучения при температуре 130°C в течение 30 мин. Органический слой собирали и концентрировали в вакууме, что давало сырой продукт, который растворяли в ДМСО и очищали с помощью ВЭЖХ, используя 5-70%  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  с 6 mM  $\text{HCl}$  в течение 15 мин с получением после концентрирования 75 мг гидрохлорида N-{[(1S,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил]метил}ацетамида в виде кристаллического твердого продукта не совсем белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  13,02 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 9,03 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,71 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,46 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 8,41 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 7,81 (т,  $J=5,8$  Гц, 1H), 4,64 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 3,16-2,99 (м, 2H), 2,09-1,73 (м, 3H), 1,85 (с, 3H), 1,73-1,42 (м, 3H), 1,28 (дд,  $J=27,5, 10,6$  Гц, 2H).

ЖХМС  $R_t=3,47$  мин, (M+1): 433,37

#### Общая схема 47



(a) трет-Бутил N-метил-N-(2-оксоэтил) карбамат, диизопропилэтиламин, ТГФ/ЕтОН, 70°C; (b)  $\text{HCl}$ /диоксан, ТГФ/МеОН; (c) бис-(4-нитрофенил)карбонат, диизопропилэтиламин, ДМФ.

Получение трет-бутил 2-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексиламино)этил(метил)карбамата (47b).

В колбу, содержащую (1S,3R)-N<sup>1</sup>-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)циклогексан-1,3-диамин, 47а, (0,14 г, 0,39 ммоль) в ТГФ/ЕтОН добавляли трет-бутил N-метил-N-(2-оксоэтил)карбамат (0,10 г, 0,58 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,13 мл, 0,77 ммоль). Раствор нагревали при температуре 70°C в течение 30 мин. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (0,08 г, 0,39 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Раствор фильтровали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ, используя 5-70%  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  с 6 mM  $\text{HCl}$ , чтобы получить желаемый продукт.

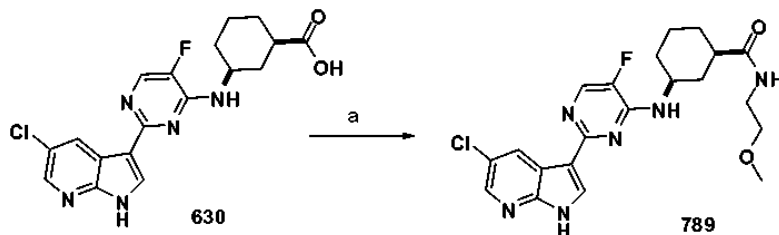
Получение (1S,3R)-N<sup>1</sup>-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-N3-(2-(метиламино)этил)циклогексан-1,3-диамина (47с).

В колбу, содержащую трет-бутил 2-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексиламино)этил(метил)карбамат, 47b, (0,02 г, 0,04 ммоль) в смеси дихлорметан/МеОН, добавляли  $\text{HCl}$  в диоксане (3,86 мл 4 М раствора, 15,44 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и использовали без дополнительной очистки.

Получение 1-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)-3-метилимидазолидин-2-она (958).

В колбу, содержащую (1S,3R)-N<sup>1</sup>-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-N3-(2-(метиламино)этил)циклогексан-1,3-диамин, 47с, (0,020 г, 0,048 ммоль) в ДМФ, добавляли диизопропилэтиламин (0,025 мл, 0,144 ммоль) и бис-(4-нитрофенил)карбонат (0,016 г, 0,053 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученный остаток очищали с помощью ВЭЖХ, используя 5-70%  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$  с 6 mM  $\text{HCl}$ , чтобы получить желаемый продукт.

## Общая схема 48

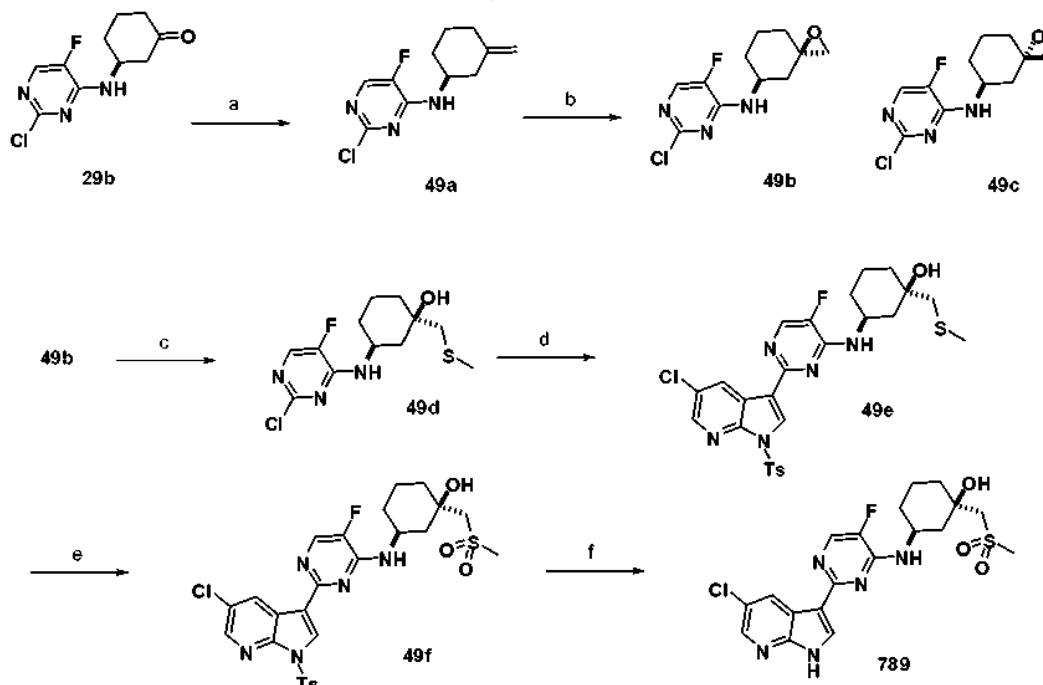


(a) 2-Метоксиэтанамин, HATU, DIEA, CH<sub>3</sub>CN, ДМФ.

Получение (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-N-(2-метоксиэтил)циклогексанкарбоксамида (789).

(1R,3S)-3-[[2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанкарбоновую кислоту (HCl соль) (0,05 г, 0,12 ммоль), HATU (0,09 г, 0,24 ммоль), диизопропилэтиламин (0,06 г, 0,47 ммоль) и 2-метоксиэтанамин (0,04 г, 0,47 ммоль) перемешивали вместе в 1 мл ДМФ и 1 мл CH<sub>3</sub>CN при комнатной температуре в течение ночи. Все летучие продукты удаляли в токе азота и нагревали. Остаток растворяли в метаноле и очищали с помощью фазовой препаративной ВЭЖХ с 10-90% MeOH/вода (HCl модифицированная), что давало желаемый продукт в виде HCl соли.

## Общая схема 49



(a) Метил(трифенил)фосфонийбромид, (бис-(триметилсилил)амино)литий, ТГФ; (b) 3-хлорпероксибензойная кислота, MeOH, H<sub>2</sub>O; (c) метилсульфанил натрия, ТГФ; (d) 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, тетраakis-трифенилфосфан палладий(0), CH<sub>3</sub>CN; (e) 3-хлорпероксибензойная кислота, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (f) NaOMe, MeOH.

Получение (S)-2-хлор-5-фтор-N-(3-метиленициклогексил)пиримидин-4-амина (49a).

К суспензии метил(трифенил)фосфонийбромида (0,86 г, 2,40 ммоль) в ТГФ (100 мл) в высушенной на огне колбе добавляли (бис-(триметилсилил)амино)литий (2,40 мл 1 М раствора, 2,40 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли раствор (S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанона, 29b, (0,48 г, 2,00 ммоль) в 20 мл ТГФ. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь гасили выливанием в насыщенный солевой раствор и водную фазу экстрагировали с помощью EtOAc. Слои разделяли и органический слой сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны, градиент) с получением 270 мг желаемого продукта.

ЖХМС R<sub>t</sub>=3,83 мин, (M+1): 242,2.

Получение 2-хлор-5-фтор-N-((3R,5S)-1-оксапиро[2,5]октан-5-ил)пиримидин-4-амина (49b, 49c).

3-Хлорпероксибензойную кислоту (0,40 г, 1,79 ммоль) добавляли к раствору (S)-2-хлор-5-фтор-N-(3-метиленициклогексил)пиримидин-4-амина, 49a, (0,27 г, 1,12 ммоль) в воде (0,6 мл) и MeOH (1,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре

в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органическую фазу сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны, градиент), что давало оба диастереомера, 49b и 49c. Выделенное верхнее (менее полярное) пятно, 49b, проходило впереди.

ЖХМС  $R_t=3,21$  мин, (M+1): 258,2.

Получение (1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(метилтиометил)циклогексанола (49d).

2-Хлор-5-фтор-N-((3R,5S)-1-оксаспиро[2,5]октан-5-ил)пиримидин-4-амин, 49b, (0,10 г, 0,38 ммоль) растворяли в ТГФ (2 мл). В реакционную смесь добавляли метилсульфанил натрия (0,08 г, 1,15 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли 36-мг порцию метилсульфанил натрия в ТГФ (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. После того как анализ ЖХМС показывал, что исходный продукт все еще присутствует, реакционную смесь нагревали до температуры  $50^\circ\text{C}$  и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и разбавляли EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны, градиент). Продукт (содержащий в качестве примеси небольшое количество исходного продукта) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХМС  $R_t=3,56$  мин, (M+1): 306,2.

Получение (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(метилтиометил)циклогексанола (49e).

К раствору (1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(метилтиометил)циклогексанола, 49d, (0,09 г, 0,28 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  (4 мл) добавляли 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин (0,14 г, 0,33 ммоль), затем водный  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,42 мл 2 М раствора, 0,83 ммоль). Реакционную смесь дегазировали с помощью азота в течение 15 мин и добавляли тетраakis-трифенилфосфан палладий(0) (0,02 г, 0,01 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $140^\circ\text{C}$  воздействием микроволнового излучения в течение 20 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли смесью вода/EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны, градиент).

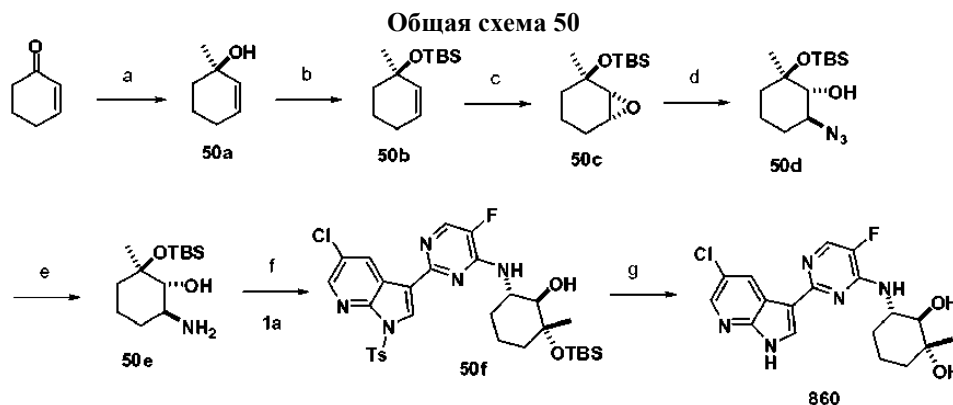
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  8,76 (д,  $J=1,8$  Гц, 1H), 8,47 (д,  $J=8,1$  Гц, 1H), 8,30 (т,  $J=26,7$  Гц, 1H), 8,05 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 7,95-7,45 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 4,81 (с, 1H), 4,32-3,84 (м, 1H), 2,70 (д,  $J=19,5$  Гц, 2H), 2,36 (с, 2H), 2,14 (с, 1H), 2,13 (с, 1H), 2,14-1,94 (м, 2H), 2,14-1,59 (м, 6H), 1,48-0,83 (м, 3H).

Получение (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(метилсульфонилметил)циклогексанола (49f).

В холодный ( $0^\circ\text{C}$ ) раствор (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(метилтиометил)циклогексанола, 49e, (0,044 г, 0,077 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (0,034 г, 0,155 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при температуре  $0^\circ\text{C}$  смесь разбавляли водой и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексаны, градиент). ЖХМС  $R_t=4,20$  мин, (M+1): 608,3.

Получение (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(метилсульфонилметил)циклогексанола (886).

К раствору (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(метилсульфонилметил)циклогексанола, 49f, (0,045 г, 0,074 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли NaOMe (2 мл 25 мас.%/об., 9,255 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 5 мин, по прошествии которых смесь гасили путем прибавления насыщенного водного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и затем разбавляли EtOAc. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , градиент).



(a)  $\text{AlMe}_3$ ,  $[\text{Rh}_2(\text{cod})_2\text{Cl}_2]$ , (S)-BINAP, ТГФ,  $0^\circ\text{C}$ ; (b) TBSCl, имидазол, DMAP, ДМФ; (c) 3-хлорпероксибензойная кислота,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; (d) азид натрия,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$ ; (e)  $\text{H}_2$ , Pd-C (10%), EtOAc; (f) 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин,  $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$ , микроволновое излучение,  $70^\circ\text{C}$ ; (g) TBAF, ТГФ.

Получение (R)-1-метилциклогекс-2-енола (50a).

В 1000-мл высушенную на пламени круглодонную колбу помещали смесь (S)-BINAP (6,2 г, 10,0 ммоль) и  $\text{Rh}_2(\text{cod})_2\text{Cl}_2$  (2,1 г, 4,2 ммоль) в безводном ТГФ (350 мл), перемешивали в атмосфере азота в течение 30 мин при комнатной температуре. Гомогенную реакционную смесь красного цвета затем охлаждали до температуры  $0^\circ\text{C}$  и затем по каплям добавляли циклогекс-2-ен-1-он (16,0 г, 166,4 ммоль) и еще неразбавленный триметилалюминий (12,4 г, 16,5 мл, 166,4 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин и затем перемешивали в течение 1 ч. Протекание реакции отслеживали с помощью ЯМР и обработка аликвоты показывали полное завершение преобразования в третичный спирт.

Когда реакция полностью завершалась, температуру реакционной смеси понижали до  $0^\circ\text{C}$  и осторожно гасили насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (500 мл). Слои разделяли и водную фазу далее промывали эфиром ( $5 \times 100$  мл) и объединенные органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме до сырого масла желто-коричневого цвета. Вакуумная дистилляция ( $38^\circ\text{C}$  при 0,5-1 мм рт.ст.), давала 13,9 г (72%) прозрачного масла янтарного цвета.

Получение (R)-трет-бутилдиметил(1-метилциклогекс-2-енилокси)силана (50b).

К раствору (R)-1-метилциклогекс-2-енола, 50a, (1,00 г, 8,91 ммоль) в 20 мл сухого ДМФ при комнатной температуре добавляли 4Н-имидазол (1,82 г, 26,74 ммоль), трет-бутилдиметилхлорсилан (2,02 г, 13,33 ммоль) и каталитическое количество 4-диметиламинопиридина (0,11 г, 0,89 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем разбавляли эфиром, промывали последовательно водой, лимонной кислотой и водой. Органическую фазу сушили  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Бесцветное сырое масло 1,98 г использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение трет-бутилдиметил((1R,2R,6R)-2-метил-7-оксабицикло[4,1,0]гептан-2-илокси)силана (50c).

3-Хлорбензолкарбоперокси кислоту (2,47 г, 11,00 ммоль) добавляли одной порцией в перемешиваемый раствор (R)-трет-бутилдиметил(1-метилциклогекс-2-енилокси)силана, 50b, (1,98 г, 8,87 ммоль) и гидрокарбоната в 30 мл сухого дихлорметана при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 20 ч. Затем добавляли 25%-ный раствор сульфата натрия (30 мл) и полученную двухфазную смесь перемешивали в течение 15 мин. 2 слоя разделяли и водный слой экстрагировали с помощью дихлорметана ( $2 \times 20$  мл). Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-10% EtOAc-гексаны, градиент) с получением 647 мг соединения 50c.

Получение (1R,2R,3S)-3-азидо-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-метилциклогексан-2-ола (50d).

В перемешиваемый раствор трет-бутилдиметил-[[[(1R,5R,6R)-5-метил-7-оксабицикло[4,1,0]гептан-5-ил]окси]силана, 50c, (0,05 г, 2,15 ммоль) в метаноле (5 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (0,6 мл) добавляли  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (0,23 г, 0,15 мл, 4,30 ммоль), затем одной порцией добавляли азид натрия (0,42 г, 1,26 мл, 6,45 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали до температуры  $60^\circ\text{C}$ , перемешивали в течение 12 ч, в течение которых точечный ТСХ-анализ обнаруживал следы исходного продукта. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили  $\text{H}_2\text{O}$  (2 мл), концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола, экстрагировали с помощью этилацетата ( $3 \times 15$  мл), промывали насыщенным соевым раствором (10 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (2,5-10% этилового эфира в гексанах, градиент) с получением 254 мг (1R,2S,6R)-2-азидо-6-[трет-бутил(диметил)силон]оксициклогексанола, 50d, в виде

чистого масла.

Получение (1R,2R,3S)-3-амино-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-метилциклогексан-2-ола (50e).

Раствор азида, 50d, (0,25 г; 0,89 ммоль) в 20 мл этилацетата гидрировали на палладии Degussa (20 мол.%) при давлении водорода в 1 атм в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через целит и целит элюировали с помощью 2×10 мл EtOAc. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 230 мг масла, которое использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение (1R,2R,6S)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-6-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-2-метилциклогексанола (50f).

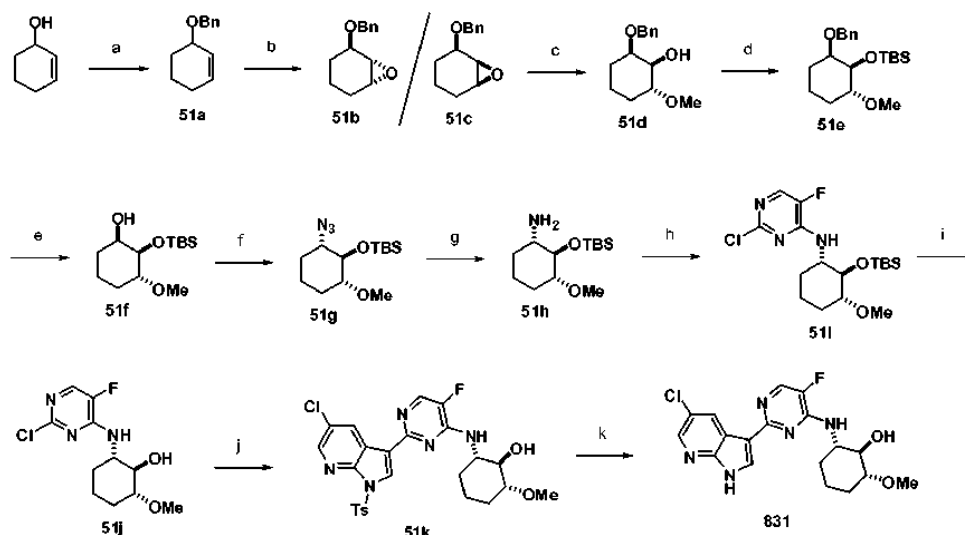
В перемешиваемую суспензию (1R,2R,6S)-6-амино-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-2-метилциклогексанола, 50e, (0,16 г, 0,62 ммоль) в ТГФ (8 мл) в условиях микроволнового излучения в герметично закрытом сосуде добавляли 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, 1a, (0,29 г, 0,63 ммоль), затем N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,13 мл, 0,74 ммоль). Полученную реакционную смесь закрывали и нагревали до температуры 70°C, перемешивали в течение 14 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, добавляли воду (2 мл), концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. Сырой продукт разбавляли этилацетатом (25 мл), нерастворимый продукт (сульфон 1a) удаляли фильтрацией. Органический слой отделяли, промывали насыщенным соевым раствором (2×5 мл), сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали на слое из силикагеля, используя 10-30% этилацетат в гексане в качестве элюента, с получением 350 мг (1R,2R,6S)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-6-[[2-метил[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанола (50f).

Получение (1R,2R,3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексан-1,2-диола (860).

В перемешиваемый раствор (1R,2R,6S)-2-[трет-бутил(диметил)силил]окси-6-[[2-метил[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанола, 50f, (0,11 г; 0,16 ммоль) в ТГФ (2 мл) при комнатной температуре, добавляли фторид тетрабутиламмония (1,5 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч, после чего точечный ВЭЖХ-анализ обнаруживал отсутствие исходного продукта, но наблюдался детоцилированный продукт с незначительным десилилированием. Добавляли еще эквивалент TBAF и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь суспендировали в этилацетате (10 мл), промывали H<sub>2</sub>O (2×4 мл), насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (2 мл) и насыщенным соевым раствором (2 мл). Органическую фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме с получением 139 мг сырого продукта. Сырой остаток очищали с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ (5-95% MeOH/вода w/HCl буфер в течение 15 мин) с получением 15 мг желаемого продукта, 860.

ЖХМС M+1=392,34

#### Общая схема 51



(a) NaH, BnBr, ТГФ, 60°C; (b) 3-хлорпероксибензойная кислота, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C; (c) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MeOH; (d) TBSCl, имидазол, DMAP, ДМФ; (e) H<sub>2</sub>, Pd-C (10%), EtOAc; (f) трифенилфосфан, диизопропилазидкарбоксилат, дифенилфосфорил азид, ТГФ; (g) H<sub>2</sub>, Pd-C (10%), EtOAc; (h) 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN/IPA; (i) TsOH, MeOH; (j) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborolan-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, водный Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, микроволновое излучение, 120°C; (k) LiOH, H<sub>2</sub>O/ТГФ, микроволновое излучение, 120°C.

Получение ((циклогекс-2-енилокси)метил)бензола (51a).

Раствор циклогекс-2-ен-1-ола (10,0 г, 101,9 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) добавляли в перемешиваемую суспензию, содержащую гидрид натрия (8,0 г, 199,7 ммоль) (60%-ная дисперсия в масле) и бензилбромид в безводном ТГФ (250 мл), поддерживая температуру 50°C. Полученный раствор перемешивали при температуре 55-60°C в течение 18 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды добавляли воду для гашения реакции и смесь разбавляли эфиром (500 мл). Органическую фазу отделяли, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме до масла, которое подвергали фильтрации через тонкий слой силикагеля с получением 16,1 г желаемого продукта 51a, который использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение рацемических цис- и транс-1-бензилокси)-7-оксабицикло[4,1,0]гептанов (51b и 51c).

Раствор бензилового эфира 51a (16,10 г, 0,89 моль) в 500 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при температуре 0°C по частям обрабатывали 77% m-CPBA (21,08 г; 0,09 моль). Реакционную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 ч, затем при комнатной температуре в течение 12 ч. Когда реакция полностью завершалась, реакционную смесь гасили тиосульфатом натрия (100 мл) и органическую фазу затем промывали еще 100 мл тиосульфата натрия, затем водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , 5%  $\text{NaOH}$  (200 мл) и, наконец, водой. Органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме с получением масла, которое очищали путем хроматографии на силикагеле (от 5% до 20%  $\text{Et}_2\text{O}$ /гексан) с получением 11,44 г транс-эпоксида 51b и 3,95 г цис-эпоксида 51c, (66:34 соотношение).

Получение рацемического 1-бензилокси-3-метоксициклогексан-2-ола (51d).

Раствор цис-1-бензилокси)-7-оксабицикло[4,1,0]гептана, 51c, (2,0 г; 9,8 ммоль) в 0,2н. серной кислоте (9,8 ммоль) в 30 мл безводного метанола перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью эфира. Органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме с получением 2,31 г масла, которое использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение рацемического [1-бензилокси-3-метокси-2-циклогексанокси]-трет-бутилдиметилсилана (51e).

К раствору 1-бензилокси-3-метоксициклогексан-2-ола, 51d, (2,31 г, 9,78 ммоль), трет-бутилхлордиметилсилана (2,21 г, 2,73 мл, 14,66 ммоль) в 20 мл сухого ДМФ при комнатной температуре добавляли 4Н-имидазол (1,997 г, 29,33 ммоль) и каталитическое количество 4-диметиламинопиридина (0,12 г, 0,98 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем разбавляли эфиром, промывали водой, насыщенным водным раствором лимонной кислоты и опять водой. Органическую фазу сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Бесцветное сырое масло использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение рацемического [1-гидрокси-3-метокси-2-циклогексанокси]-трет-бутилдиметилсилана (51f).

Раствор рацемического [1-бензилокси-3-метокси-2-циклогексанокси]-трет-бутилдиметилсилана, 51e, (3,4 г, 9,7 ммоль) растворяли в этилацетате (50 мл) и гидрировали при давлении водорода 45 фунтов/кв.дюйм на Pd-C 10% в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали на фильтре нейлон/стекловолокно с получением после концентрирования в вакууме 2,72 г желаемого продукта 51f. Данный продукт использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение рацемического [1-азидо-3-метокси-2-циклогексанокси]-трет-бутилдиметилсилана (51g).

К раствору рацемического [1-гидрокси-3-метокси-2-циклогексанокси]-трет-бутилдиметилсилана, 51f, (2,5 г; 9,6 ммоль) в 60 мл сухого ТГФ при комнатной температуре добавляли трифенилфосфан (5,0 г; 19,2 ммоль), DIAD (3,9 г; 19,2 ммоль) и дифенилфосфориазид (5,3 г; 19,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Растворитель концентрировали в вакууме и полученное масло очищали путем хроматографии на силикагеле (от 10%  $\text{Et}_2\text{O}$ -гексан до простого эфира, градиент) с получением 2,57 г желаемого продукта 51g.

Получение рацемического [1-амино-3-метокси-2-циклогексанокси]-трет-бутилдиметилсилана (51h).

Раствор рацемического [1-азидо-3-метокси-2-циклогексанокси]-трет-бутилдиметилсилана, 51g, (2,57 г; 6,3 ммоль) в 20 мл этилацетата гидрировали на Pd-C 10% (5% моль; Degussa) под давлением 45 фунтов/кв.дюйм в течение 1 ч в аппарате Парра для гидрирования. Реакционную смесь фильтровали через нейлон и стеклофильтр и концентрировали в вакууме с получением 2,32 г желаемого продукта 51h в виде твердого вещества белого цвета.

Получение рацемического N-((1-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метоксициклогексил)-2-хлор-5-фторпиримидин-4-амин) (51i).

В колбу помещали рацемический [1-амино-3-метокси-2-циклогексанокси]-трет-бутилдиметилсилан, 51h, (2,32 г; 6,26 ммоль). К нему добавляли MeCN и IPA (1,5:1 об./об.) до общего объема 125 мл. В раствор добавляли карбонат дикалия (4,32 г, 31,30 ммоль) и смесь оставляли перемешиваться 30 мин при комнатной температуре (для удаления той воды, которая могла бы присутствовать). К полученной смеси добавляли 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (3,14 г, 18,78 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали в вакууме.

Сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (20-100% эфира/гексаны, градиент) с получением 2,27 г чистого рацематного соединения 51i.

Получение (1R,2S,6R)-2-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-6-метоксициклогексанола (51j).

К раствору рацемического N-((1-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-метоксициклогексил)-2-хлор-5-фторпиримидин-4-амин, 51i, (1,96 г, 5,03 ммоль) в 30 мл MeOH добавляли p-TsOH (1,73 г; 10,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем концентрировали досуха. Остаток растворяли в EtOAc (125 мл) и промывали водным карбонатом калия 1 М (2×50 мл), затем насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением после разделения энантиомеров с помощью SFC (50% EtOH-50% CO<sub>2</sub>; 10 мл/мин; 100 бар) 635 мг хирального спирта 51j в виде твердого вещества белого цвета.

Получение (1R,2S,6R)-2-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-6-метоксициклогексанола (51k).

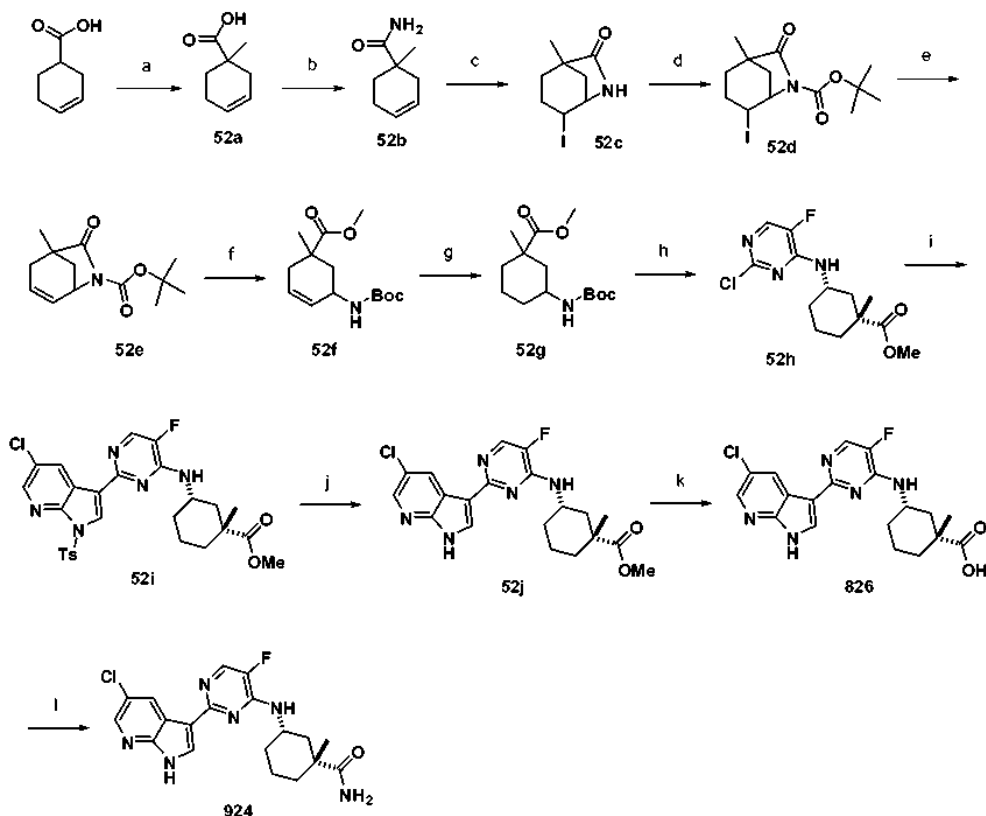
В пробирку для микроволновой печи помещали 5-хлор-1-(p-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин (0,10 г, 0,23 ммоль). К нему добавляли ацетонитрил (0,61 мл) и раствор обескислороживали с помощью азота. К реакционной смеси добавляли (1R,2S,6R)-2-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-6-метоксициклогексанол, 51j, (0,04 г, 0,14 ммоль) и катализатор палладий (24 мг) и затем водный карбонат натрия (0,21 мл 2 М раствора, 0,41 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 120°C в микроволновом реакторе в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл), фильтровали через флоризил и концентрировали в вакууме с получением сырого продукта в виде твердого вещества зеленого цвета. Его очищали путем хроматографии на силикагеле (20-75% EtOAc/гексаны, градиент). Полученный продукт использовали напрямую на следующей стадии.

ЖХМС (M+1): 546,35.

Получение (1R,2S,6R)-2-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-6-метоксициклогексанола (831).

В сосуд для микроволнового излучения помещали азаиндол 51k (0,050 г; 0,092 ммоль). К нему добавляли 3 мл ТГФ и 0,9 мл 0,8 М LiOH. Сосуд герметично закрывали и нагревали при 120°C в течение 15 мин в условиях микроволнового излучения. Когда реакция полностью завершалась, ее нейтрализовали с помощью 9 эквивалентов 1Н. HCl (0,704 мл), затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и органическую фазу отделяли и помещали на силикагель для очистки и элюировали градиентом w/от 2% MeOH до 12% в течение 10 мин (4-г колонка) с получением 34,5 мг (91%) желаемого продукта 831.

#### Общая схема 52



(a) LDA, йодметан, ТГФ, -78°C; (b) SOCl<sub>2</sub>, ДМФ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, кипячение с обратным холодильником, затем NH<sub>4</sub>OH; (c) TMSOTf, йод, Et<sub>3</sub>N, пентан, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (d) Boc<sub>2</sub>O, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (e) 1,8-дизабизикло[5,4,0]ундец-7-ен, толуол, кипячение с обратным холодильником; (f) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH;

(g)  $\text{H}_2$ , Pd-C (5%), MeOH, 2 дня; (h) HCl, MeOH; 2,4-дихлор-5-фторпиримидин,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , ДМФ; хиральное разделение с помощью SFC; (i) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин,  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}$ , кипячение с обратным холодильником; (j) NaH, MeOH; (k) LiOH,  $\text{H}_2\text{O}/\text{MeOH}$ ; (l) гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-[бис-(диметиламино)метилен]оксония,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , ТГФ,  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .

Получение 1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты (52a).

N-Изопропилпропан-2-амин (50,1 г, 69,5 мл, 495,5 ммоль) растворяли в 50 мл ТГФ. В раствор добавляли н-бутиллитий (174,4 мл 2,5 М раствора в гексане, 436,0 ммоль) при температуре  $-78^\circ\text{C}$ .

Полученный раствор перемешивали в течение 30 мин при температуре  $-78^\circ\text{C}$ . В реакционную смесь затем добавляли циклогекс-3-ен-1-карбоновую кислоту (25,0 г, 198,2 ммоль) и реакционной смеси давали нагреться до температуры  $60^\circ\text{C}$  в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли йодметан (29,5 г, 13,0 мл, 208,1 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи и затем гасили с помощью 1н. HCl до установления  $\text{pH} < 4$ . Сырой продукт экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и водой. Органическую фазу концентрировали в вакууме до масла желтого цвета (27 г) и использовали без дополнительной очистки.

$\text{MS}/\text{R}_\text{f}=141,09$  мин, (M+H): 1,65.

Получение 1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоксамида (52b).

К раствору 1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоновой кислоты, 52a, (54,0 г, 385,2 ммоль), растворенной в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (200 мл), добавляли тионилхлорид (56,2 мл, 770,4 ммоль) и 1 мл ДМФ. Реакционную смесь нагревали при кипячении в течение 3 ч, затем охлаждали и концентрировали в вакууме. Остаток опять растворяли в 200 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . В реакционную смесь медленно добавляли гидроксид аммония (148,2 мл 13 М раствора, 1,9 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и водой. Органическую фазу концентрировали в вакууме и очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (EtOAc), получая 25 г 1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоксамида.

$\text{MS}/\text{R}_\text{f}=139,96$  (M+H): 2,66

Получение 4-йод-1-метил-6-азабицикло[3,2,1]октан-7-она (52c).

Раствор 1-метилциклогекс-3-ен-1-карбоксамида, 52b, (5,0 г, 35,9 ммоль) растворяли в 100 мл пентана и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , охлаждали до температуры  $0^\circ\text{C}$  и обрабатывали триэтиламино (11,0 мл, 79,0 ммоль) и триметилсилилтрифлатом (14,3 мл, 79,0 ммоль), последовательно. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Нижний слой удаляли с помощью пипетки. Верхний пентановый слой концентрировали в вакууме и полученный остаток растворяли в ТГФ (100 мл). В перемешиваемую реакционную смесь добавляли йод (20,1 г, 79,02 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. После гашения с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  и  $\text{NaHCO}_3$  реакционную смесь распределяли между  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и водой. Органические слои объединяли, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , концентрировали в вакууме до масла темно-желтого цвета (9,5 г), которое использовали без дополнительной очистки.

$\text{MS}/\text{R}_\text{f}=266,06$  мин, (M+H): 2,39.

Получение трет-бутил 4-йод-1-метил-7-оксо-6-азабицикло[3,2,1]октан-6-карбоксилата (52d).

К раствору 4-йод-1-метил-6-азабицикло[3,2,1]октан-7-она, 52c, (9,5 г, 35,8 ммоль) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 мл) добавляли DMAP (0,2 г, 1,8 ммоль), триэтиламин (15,0 мл, 107,5 ммоль) и трет-бутоксикарбонил трет-бутилкарбонат (7,8 г, 35,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Продукт экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и водой. Органический слой концентрировали в вакууме и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (4:1 гексан:EtOAc), получая 7,6 г.

$\text{MS}/\text{R}_\text{f}=366,06$  (M+H): 3,95.

Получение трет-бутил 4-йод-1-метил-7-оксо-6-азабицикло[3,2,1]окт-3-ен-6-карбоксилата (52e).

К раствору трет-бутил 4-йод-1-метил-7-оксо-6-азабицикло[3,2,1]октан-6-карбоксилата, 52d, (7,6 г, 20,8 ммоль) в 100 мл толуола добавляли 1,8-дизабицикло[5,4,0]ундец-7-ен (6,2 мл, 41,6 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (4:1 гексан:EtOAc), получая 4,9 г желаемого продукта, 52e.

$\text{MS}/\text{R}_\text{f}=238,14$  (M+H): 3,33.

Получение метил 5-(трет-бутоксикарбониламино)-1-метилциклогекс-3-енкарбоксилата (52f).

К раствору трет-бутил 1-метил-7-оксо-6-азабицикло[3,2,1]окт-3-ен-6-карбоксилата, 52e, (4,93 г, 20,78 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли карбонат цезия (13,54 г, 41,56 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи и затем концентрировали в вакууме. Соли цезия высаживали с помощью  $\text{Et}_2\text{O}$  и фильтровали. Эфирный фильтрат упаривали с получением 5,5 г масла желтого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

$\text{MS}/\text{R}_\text{f}=270,17$  (M+H): 3,64.

Получение метил 5-(трет-бутоксикарбониламино)-1-метилциклогексанкарбоксилата (52g).

Метил 5-(трет-бутоксикарбониламино)-1-метилциклогекс-3-енкарбоксилат, 52f, (5,59 г, 20,75 ммоль) растворяли в 100 мл MeOH. В перемешиваемый раствор добавляли 5%-ный палладий на углеороде (1,11 г, 10,38 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода из баллона в

течение 2 дней. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали в вакууме и использовали без дополнительной очистки.

MS/R<sub>t</sub>=272,24 (M+H): 3,62.

Выделение (1R,3S)-метил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанкарбоксилата (52h).

Перемешиваемый раствор метил 5-(трет-бутоксикарбониламино)-1-метилциклогексанкарбоксилата, 52g, (5,63 г, 20,75 ммоль) в MeOH (20 мл) обрабатывали газообразным HCl в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем концентрировали досуха и опять растворяли в ТГФ (50 мл). В реакционную смесь добавляли <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (10,84 мл, 62,25 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (5,20 г, 31,12 ммоль), последовательно. Реакционную смесь перемешивали при кипячении в течение ночи, концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (1:1 гексан:EtOAc), получая 2,2 г рацемического продукта в виде масла желтого цвета. 300 мг рацемического метил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанкарбоксилата подвергали хиральному разделению с помощью SFC, получая 100 мг желаемого продукта, 52h, в виде масла желтого цвета.

MS/R<sub>t</sub>=302,16 (M+H): 3,68.

Получение (1R,3S)-метил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанкарбоксилата (52i).

В 25-мл круглодонной колбе объединяли (1R,3S)-метил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанкарбоксилат, 52h, (0,061 г, 0,202 ммоль), 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин (0,096 г, 0,222 ммоль), карбонат динатрия (0,064 г, 0,607 ммоль) в 5 мл ТГФ и 1 мл воды. Реакционную смесь дегазировали током азота. В реакционную смесь добавляли тетракис-трифенилфосфан палладий(0) (0,021 г, 0,202 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле (4:1 гексан:EtOAc), получая 85 мг желаемого продукта, 52i.

MS/R<sub>t</sub>=572,33 (M+H): 6,27.

Получение (1R,3S)-метил 3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанкарбоксилата (52j).

В перемешиваемый раствор (1R,3S)-метил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанкарбоксилата, 52i, (0,085 г, 0,149 ммоль) в 10 мл MeOH добавляли NaH (0,004 г, 0,178 ммоль) при комнатной температуре. Полученную суспензию перемешивали в течение 2 ч, гасили твердым NH<sub>4</sub>Cl. Смесь концентрировали в вакууме и очищали посредством хроматографии на силикагеле (3:1 гексан:EtOAc), получая 55 мг желаемого продукта, 52j.

MS/R<sub>t</sub>=418,32 (M+H): 3,30.

(1R,3S)-3-(2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанкарбоновая кислота (826).

К раствору (1R,3S)-метил 3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексанкарбоксилата, 52j, (0,035 г, 0,083 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и воде (1 мл), добавляли LiOH (0,004 г, 0,168 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 дней при комнатной температуре и затем концентрировали досуха. Остаток промывали этанолом. Объединенные этанольные промывки концентрировали в вакууме, получая 30 мг желаемого продукта в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,34 (с, Н), 8,74 (д, J=2,3 Гц, Н), 8,33 (д, J=2,3 Гц, Н), 8,28 (д, J=1,6 Гц, Н), 8,17-8,12 (м, Н), 4,34 (с, Н), 4,29 (с, Н), 3,89 (с, Н), 3,55 (д, J=6,3 Гц, Н), 3,32 (с, Н), 2,50 (с, Н), 2,29 (с, Н), 1,95-1,90 (м, Н), 1,82 (д, J=6,6 Гц, Н), 1,76 (с, 3Н), 1,67 (с, Н), 1,55 (с, Н), 1,44-1,42 (м, Н), 1,31 (с, Н), 1,23 (с, Н), 1,17 (с, Н), 1,07 (с, Н), 0,84 (д, J=6,9 Гц, Н) и -0,00 (д, J=1,0 Гц, Н) м.д.

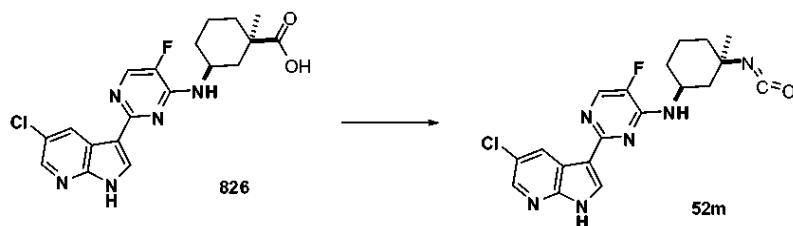
MS/R<sub>t</sub>=404,24 (M+H): 3,39.

Получение (1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-метилциклогексанкарбоксамида (924).

(1R,3S)-3-[[2-(5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-метилциклогексанкарбоновую кислоту, 826, (0,050 г, 0,108 ммоль), гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-[бис-(диметиламино)метилен]оксония (0,081 г, 0,216 ммоль) и N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,075 мл, 0,432 ммоль) объединяли в 5 мл ТГФ. В реакционную смесь затем добавляли гидрохлорид аммония (0,002 г, 0,032 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при комнатной температуре. После концентрирования при пониженном давлении смесь очищали с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ хроматографии, получая 3,3 мг желаемого продукта.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, J=2,4 Гц, Н), 8,22 (д, J=2,3 Гц, Н), 8,16 (с, Н), 7,99 (д, J=4,1 Гц, Н), 7,86 (с, Н), 3,48 (д, J=7,0 Гц, Н), 2,80 (с, Н), 2,15 (с, Н), 2,0 (с, Н), 1,86 (квин, J=3,3 Гц, Н), 1,80 (с, 3Н), 1,74 (м, 2Н), 1,44 (с, 6Н).

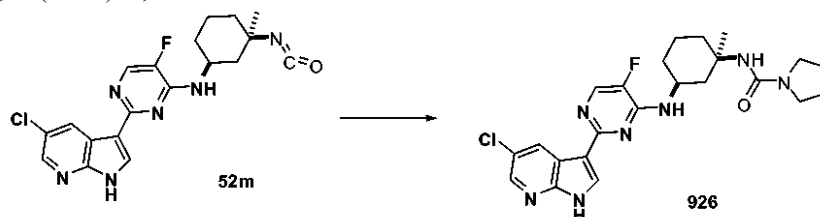
ЖХ/МС: 403,34 (M+H), R<sub>t</sub>=1,77.



Получение 2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((1S,3R)-3-изоцианато-3-метилциклогексил)пиримидин-4-амина (52m).

К раствору (1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-метилциклогексанкарбоновой кислоты, 826, (0,100 г, 0,216 ммоль) и (азидо(фенокси)фосфорил)-оксibenзола (0,093 мл, 0,432 ммоль) в 10 мл толуола добавляли 1 мл N-этил-N-изопропилпропан-2-амина. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь концентрировали досуха и остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (EtOAc), получая 40 мг желаемого продукта в виде белой пены.

MS/R<sub>t</sub>=401,23 (M+H): 3,89.



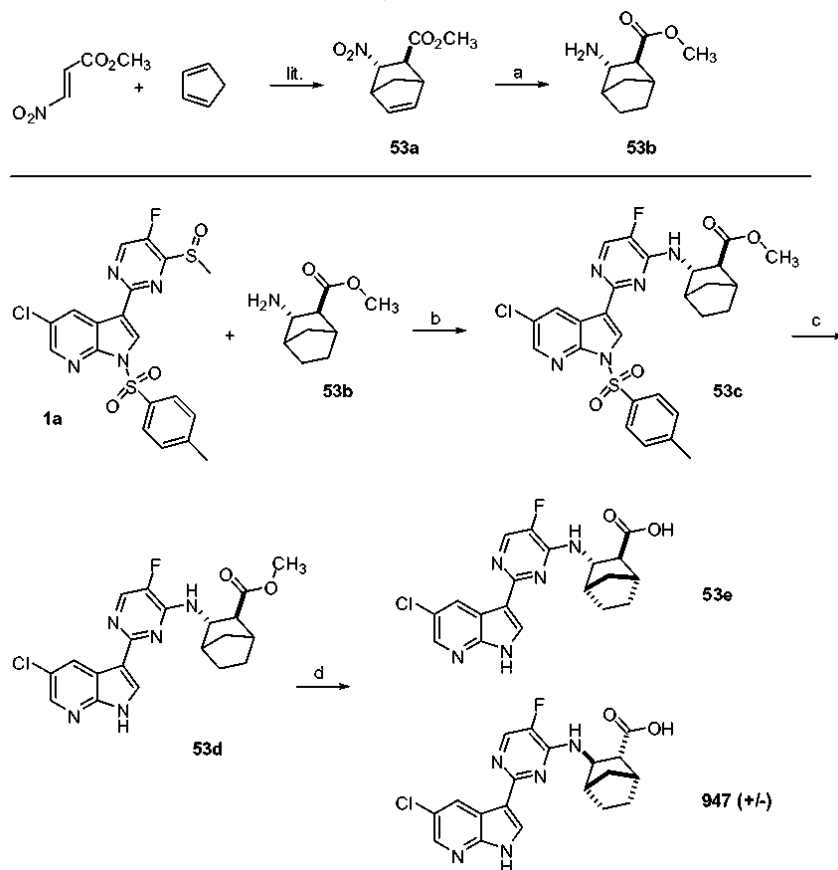
Получение N-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-метилциклогексил)пирролидин-1-карбоксамид (926).

Раствор 2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фтор-N-((1S,3R)-3-изоцианато-3-метилциклогексил)пиримидин-4-амина, 52m, (0,035 г, 0,087 ммоль) в 3 мл NMP с 0,5 мл пирролидином нагревали при температуре 200°C в условиях микроволнового излучения в течение 30 мин. Реакционную смесь затем концентрировали в вакууме и очищали с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ хроматографии, получая 8,7 мг желаемого продукта в виде твердого вещества рыжевато-коричневого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР: (300,0 МГц, MeOD) δ 8,76 (д, J=2,4 Гц, H), 8,44-8,38 (м, 2H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, H), 4,87 (д, J=5,1 Гц, H), 4,64-4,56 (м, 4H), 3,38-3,19 (м, 2H), 2,65 (с, 2H), 2,46 (м, H), 2,42 (с, 3H), 2,16 (с, H), 2,07 (т, J=12,0 Гц, H), 2,00 (с, H), 1,88 (кв, J=6,6 Гц, H), 1,88 (с, H), 1,70 (с, H) и 1,61 (д, J=12,8 Гц, H) м.д.

MS/R<sub>t</sub>=472,38.

## Общая схема 53



(a)  $\text{H}_2$ , Pd-C, MeOH; (b)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , ТГФ- $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $135^\circ\text{C}$ ; (c) NaOMe, MeOH, DCM; (d) NaOH, MeOH, ТГФ.

Получение (+/-)-2,3-транс-метил 3-нитробицикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-карбоксилата (53a).

Данное соединение получали в виде смеси транс-изомеров (эндо:экзо = 84:16) в соответствии со способом, описанным в литературе: Chang, Linda L.; Truong, Quang; Doss, George A.; MacCoss, Malcolm; Lyons, Kathryn; McCauley, Ermengilda; Mumford, Richard; Forrest, Gail; Vincent, Stella; Schmidt, John A.; Hagmann, William K. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2007, 17(3), 597-601.

Получение (+/-)-2,3-транс-метил 3-аминобицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилата (53b).

Смесь (+/-)-2,3-транс-метил 3-нитробицикло[2,2,1]гепт-5-ен-2-карбоксилата, 53a, (0,32 г, 1,62 ммоль) и Pd-C (10%) в MeOH продували и помещали в атмосферу  $\text{H}_2$  (50 фунтов/кв.дюйм) и встряхивали в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, концентрировали в вакууме и дважды подвергали азеотропной отгонке с  $\text{CH}_3\text{CN}$  для удаления следов MeOH.

$^1\text{H}$  ЯМР сырой смеси показывал присутствие как эндо-, так и экзопродуктов (84:16 = эндо:экзо), которые использовали напрямую в следующей реакции без дополнительной очистки.

Получение (+/-)-2,3-транс-метил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилата (53c).

Смесь 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридина, 1a, (0,46 г, 1,00 ммоль) и (+/-)-транс-метил 3-аминобицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилата, 53b, (0,27 г, 1,60 ммоль) (84:16 = эндо:экзо) и свежесажженный  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,32 г, 2,99 ммоль в ТГФ (3,7 мл) и  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1,2 мл) нагревали при  $120^\circ\text{C}$  в течение 20 мин при воздействии микроволнового излучения. Реакционную смесь фильтровали и твердый продукт промывали  $\text{Et}_2\text{O}$  и ТГФ. Органический слой концентрировали в вакууме, что давало сырой продукт, который очищали путем хроматографии на силикагеле (0-40%  $\text{EtOAc}$ /гексан, градиент), чтобы получить желаемый продукт (352 мг) в виде неразделимой смеси транс-эндо и транс-экзо-изомеров (эндо:экзо = 85:15), как показывали данные ЯМР.

ЖХ/МС  $R_t$ =6,13 мин, (M+H): 570,34.

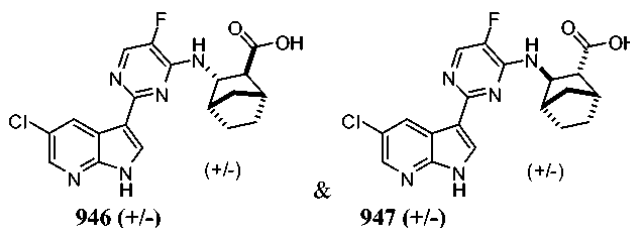
(+/-)-2,3-Транс-эндо-метил 3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилат (53d) и (+/-)-2,3-транс-экзо-метил 3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилат (53d).

К раствору транс-эндо- и транс-экзо-метил 3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилатов, 53c, (0,18 г, 0,31 ммоль) в MeOH (3 мл) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 мл) добавляли NaOMe (3 мл 25 мас. %/об., 13,88 ммоль). Через 90 с добавляли раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 мл) для гашения реакции. Смесь распределяли между водным  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (полунасыщенный) и

EtOAc. Водный слой опять экстрагировали и объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография ( $\text{SiO}_2$ , 0-15% MeOH-DCM, градиент) давала желаемый продукт в виде смеси (твердое вещество белого цвета): 112 мг.  $^1\text{H}$  ЯМР показывал, что желаемый продукт находился в виде смеси эндо- и экзо-изомеров (эндо:экзо = 84:16), которую обрабатывали напрямую на стадии гидролиза.

(+/-)-2,3-Транс-экзо-метил 3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилат (53d): второстепенный изомер (экзо): ЖХ/МС (метод: m117)  $R_t=3,17$  мин, (M+H): 416,27.

(+/-)-2,3-Транс-эндо-метил 3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилат (53d): основной изомер (эндо): ЖХ/МС (метод: m117)  $R_t=3,49$  мин, (M+H): 416,27.



(946) (+/-)-2,3-транс-эндо-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоновая кислота и

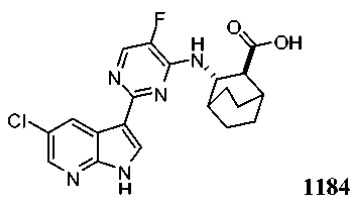
(947) (+/-)-2,3-транс-экзо-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоновая кислота.

В перемешиваемый раствор исходных сложных метиловых эфиров, 53d, (0,076 г, 0,183 ммоль) (84:16 = эндо:экзо) в ТГФ (0,60 мл) и MeOH (0,10 мл), добавляли NaOH (0,10 мл 2 М раствора, 0,201 ммоль). Течение реакции отслеживали с помощью ТСХ. Через 30 мин добавляли дополнительное количество NaOH (0,18 мл 2 М раствора, 0,37 ммоль) и MeOH (0,18 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 16 ч. Смесь нейтрализовали с помощью HCl (1 М) и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ давала 52 мг главного изомера (946) и 11 мг неглавного изомера (947) в виде солей хлористо-водородной кислоты.

(946) основной (эндо) изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,82 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,39 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,31 (д,  $J=5,6$  Гц, 1H), 5,11 (м, 1H), 2,85 (ушир.с, 1H), 2,68 (ушир.с, 1H), 2,62 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 1,92 (д,  $J=10,1$  Гц, 1H) и 1,77-1,51 (м, 5H) м.д.; ЖХ/МС  $R_t=3,51$ , (M+H) 402,32.

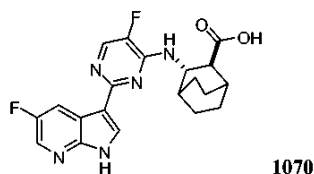
(947) второстепенный (экзо) изомер:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,87 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,39 (д,  $J=1,9$  Гц, 1H), 8,30 (д,  $J=5,7$  Гц, 1H), 4,73 (д,  $J=3,3$  Гц, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,76 (ушир.с, 1H), 2,56 (д,  $J=4,2$  Гц, 1H), 1,86 (д,  $J=9,5$  Гц, 2H), 1,79-1,49 (комплекс м, 2H) и 1,51 (встроенный д,  $J=10,4$  Гц, 2H) м.д.; ЖХ/МС  $R_t=3,42$ , (M+H) 402,32.

(1184) (2S,3S)-3-((2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)бицикло[2,2,2]октан-2-карбоновая кислота



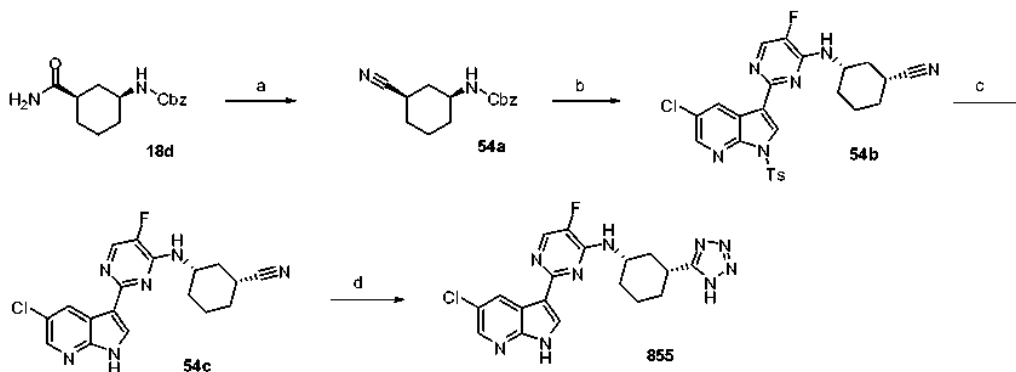
Соединение 1184 получали тем же способом, который описан для соединений 946 и 947.

(1070) (2S,3S)-3-((2-(5-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)бицикло[2,2,2]октан-2-карбоновая кислота



Соединение 1070 получали тем же способом, который описан для соединений 946 и 947.

## Общая схема 54



(a) Цианохлорид, ДМФ, 0°C; (b) Pd (OH)<sub>2</sub>/углерод, H<sub>2</sub>; 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин, <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt/ТГФ 45°C; (c) Na/MeOH; (d) (n-Bu)<sub>2</sub>SnO, TMSN<sub>3</sub>, толуол, 110°C.

Получение бензил (1S,3R)-3-цианоциклогексилкарбамата (54a).

Суспензию бензил N-[(1S,3R)-3-карбамоилциклогексил]карбамата, 18d, (0,69 г, 2,50 ммоль) в ДМФ (10 мл) при температуре 0°C обрабатывали 2,4,6-трихлор-1,3,5-триазином (0,61 г, 3,29 ммоль) и оставляли перемешиваться, при этом она медленно нагревалась до комнатной температуры. Через 20 мин раствор становился золотым по цвету. Через 1 ч образовывался осадок. Перемешивали в течение еще 3 ч, затем гасили с помощью ледяной воды (100 мл) и экстрагировали с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×125 мл), затем промывали 1н. HCl (100 мл). Органический слой концентрировали в вакууме с получением 730 мг остатка, который очищали, используя слой из силикагеля (45 мл), используя смесь 30% EtOAc/гексан в качестве элюента с получением после вакуумной сушки 621 мг твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45-7,30 (м, 5H), 5,09 (с, 2H), 4,67 (с, 1H), 3,49 (с, 1H), 2,66-2,32 (м, 2H), 2,16-1,79 (м, 3H), 1,52-1,03 (м, 4H).

Получение (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбонитрила (54b).

Бензил N-[(1S,3R)-3-цианоциклогексил]карбамат (0,26 г, 1,02 ммоль) растворяли в ТГФ (15 мл) и обрабатывали 0,13 г 20% катализатора Пирлмана (Pearlman) (50% влажности по массе). Суспензию дегазировали водородом в течение 2 мин, затем помещали в статическую атмосферу водорода. Через 135 мин анализ ТСХ показывал отсутствие исходного продукта. Суспензию фильтровали через целит, промывали ТГФ и дегазировали азотом, затем добавляли <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,21 мл, 1,23 ммоль) и 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин, 1a, (0,48 г, 1,02 ммоль). Смесь оставляли перемешиваться в течение ночи при температуре 45°C, затем концентрировали досуха, абсорбировали на силикагеле и очищали путем хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-60% EtOAc/гексан с получением 293 мг твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15-8,05 (м, 3H), 7,37-7,23 (м, 2H), 5,01 (д, J=6,2 Гц, 1H), 4,13 (с, 1H), 2,75 (д, J=23,0 Гц, 1H), 2,58 (с, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,20 (д, J=9,1 Гц, 2H), 2,03 (д, J=7,8 Гц, 1H), 1,78-1,43 (м, 4H), 1,26 (с, 1H).

Получение (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбонитрила (54c).

(1R,3S)-3-[[2-[5-Хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанкарбонитрил, 54b, (0,29 г, 0,55 ммоль) суспендировали в MeOH (15 мл), добавляли металлический натрий и смесь нагревали при температуре 45°C. Натрий растворяли в указанном соединении. Смесь оставляли перемешиваться до полного завершения реакции согласно данным ТСХ и ЖХМС. Концентрировали для уменьшения объема, затем гасили с помощью смеси 1:1 насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl:вода (1 мл), затем концентрировали досуха. Остаток разбавляли EtOAc и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Органический слой концентрировали в вакууме с получением 0,3 г твердого продукта желтого цвета, который абсорбировали на силикагеле и очищали, используя 40-г колонку isco со следующим градиентом, используя 20% MeOH:DCM в качестве элюента: 0-25%/6 мин удерживание 4 мин; 25-50%/4 мин удерживание 9 мин с получением 146 мг твердого вещества белого цвета. ЖХМС (10-90% MeOH:вода с муравьиной кислотой).

ЖХМС R<sub>t</sub> 4,01, ES<sup>+</sup> 371, ES<sup>-</sup> 369.

Получение (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоксамида (847).

Образец (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбонитрила обрабатывали смесью 4н. HCl/диоксан и нагревали при температуре 78°C в течение ночи. Концентрировали досуха, затем гасили с помощью насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, что давало взвесь. Фильтровали и экстрагировали с помощью

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением 189 мг остатка оранжевого цвета, который очищали путем хроматографии на силикагеле (0-10%  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , градиент) с получением 9,9 мг твердого продукта.

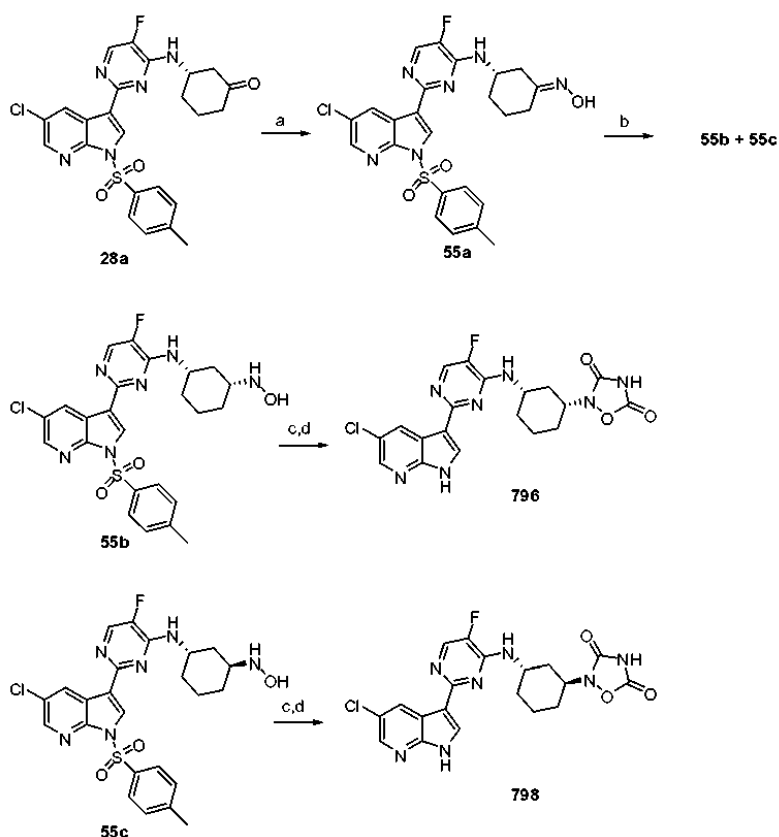
ЖХМС (10-90%  $\text{MeOH}$ :вода с муравьиной кислотой):  $R_t$  3,79 мин,  $\text{ES}^+$  389.

Получение N-((1S,3R)-3-(1H-тетразол-5-ил)циклогексил)-2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (855).

Суспензию дибутил(оксо)олова (0,016 г, 0,064 ммоль) и (1R,3S)-3-[[2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанкарбонитрила (54с) (0,043 г, 0,107 ммоль) в толуоле (3 мл) обрабатывали азидо(триметил)сианом (0,200 мл, 1,507 ммоль). Смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при температуре  $120^\circ\text{C}$  в течение ночи. Смесь абсорбировали на силикагеле и очищали путем хроматографии на силикагеле (25-50% градиент 20%  $\text{MeOH}:\text{DCM}$ , содержащий модификатор 0,5%  $\text{AcOH}$ ). Объединенные фракции концентрировали досуха, что давало остаток, который растирали в эфире, затем сушили в вакууме при температуре  $45^\circ\text{C}$  с получением 44 мг твердого вещества желтого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  12,33 (с, 1H), 8,74 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,41-8,04 (м, 3H), 7,62 (д,  $J=7,4$  Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,54-3,06 (м, 3H), 2,67-2,31 (м, 1H), 2,23-1,33 (м, 6H).

#### Общая схема 55



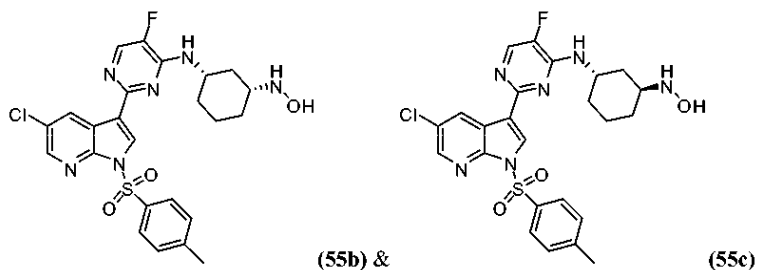
(a) Гидроксиламин- $\text{HCl}$ ,  $\text{EtOH}$ ; (b) 5-этил-2-метилпиридинийборан,  $\text{HCl}$ ,  $\text{MeOH}$ ; (c) N-(оксометил)карбамоилхлорид, ТГФ; (d)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ .

Получение оксима (S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанона (55a).

В раствор (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанона (0,41 г, 0,81 ммоль) в  $\text{EtOH}$  (8,2 мл) добавляли гидрохлорид гидроксиламина (0,11 г, 1,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь нагревали до температуры  $70^\circ\text{C}$  в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, суспендировали в  $\text{EtOAc}:\text{DCM}$ , промывали полунасыщенным солевым раствором (2×) и фильтровали через слой  $\text{SiO}_2$ . Полученный остаток подвергали азеотропной отгонке с  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2×) с получением порошка не совсем белого цвета, который использовали без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{MeOD}$ )  $\delta$  8,78 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,51 (д,  $J=10,8$  Гц, 1H), 8,32 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,10-8,04 (м, 3H), 7,38 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 4,29-4,15 (м, 1H), 3,79-3,74 (м, 0,6H), 2,41 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,30-2,16 (м, 2H), 2,06-1,84 (м, 4H) и 1,66-1,59 (м, 2H) м.д.

ЖХ/МС (метод: m120)  $R_t=3,90$  мин,  $(\text{M}+\text{H})^+$ : 529,44.



2-(5-Хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(гидроксиамино)-циклогексил)пиримидин-4-амин (55с) и

2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1*S*,3*S*)-3-(гидроксиамино)-циклогексил)пиримидин-4-амин (55b).

В перемешиваемый раствор оксима (S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанона (0,20 г, 0,38 ммоль) и HCl (0,19 мл 6 М, 1,134 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли (5-этил-2-метилпиридиний)боран (0,12 мл, 0,76 ммоль) при комнатной температуре. Через 30 мин реакционную смесь гасили NaHCO<sub>3</sub>. Смесь тщательно экстрагировали Et<sub>2</sub>O, EtOAc, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и EtOAc. Каждую органическую часть промывали насыщенным соевым раствором и объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Флэш-хроматография (SiO<sub>2</sub>, 20-100% EtOAc-гексан) давала цис-4 (74 мг) и транс-3 (64 мг) изомеры.

2-(5-Хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1*S*,3*S*)-3-(гидроксиамино)циклогексил)пиримидин-4-амин (стереоизомер - 3).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,83 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,33 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,07-8,04 (м, 1H), 7,37 (д, *J*=8,4 Гц, 1H), 4,24-4,17 (м, 1H), 3,07-3,00 (м, 1H), 2,34 (м, 1H), 2,14-2,08 (м, 1H), 1,93 (т, *J*=3,5 Гц, 2H), 1,66-1,53 (м, 1H) и 1,44-1,12 (м, 3H) м.д.

ЖХ/МС *R*<sub>f</sub>=3,64 мин, (M+H): 531,47.

2-(5-Хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(гидроксиамино)циклогексил)пиримидин-4-амин (стереоизомер - 4).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,84 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,32 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 8,07-8,04 (м, 1H), 7,37 (д, *J*=8,2 Гц, 1H), 4,58-4,54 (м, 1H), 3,26-3,23 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 1,98-1,83 (м, 4H) и 1,69-1,60 (м, 4H) м.д.

ЖХ/МС *R*<sub>f</sub>=3,67 мин, (M+H): 531,47.

2-((1*R*,3*S*)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-циклогексил)-1,2,4-оксадиазолидин-3,5-дион (796).

К раствору 2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фтор-*N*-((1*S*,3*R*)-3-(гидроксиамино)циклогексил)пиримидин-4-амина, 55b, (0,072 г, 0,136 ммоль) в ТГФ (2 мл) при температуре 0°C добавляли *N*-(оксометилен)карбамоилхлорид (0,014 мл, 0,176 ммоль). Сразу образовывался твердый продукт белого цвета. Взвесь встряхивали и подвергали ультразвуковому облучению с получением однородной смеси суспензия/взвесь. Затем добавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл) для облегчения сольватирования взвеси. Через 135 мин смесь обрабатывали NaOMe (2 мл, 25 мас.%/об.). Через 2 мин смесь гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и подкисляли с помощью 1 М HCl. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3×) и объединенные органические слои сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Препаративная ВЭЖХ давала желаемый продукт (25 мг).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,73 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 4,34 (м, 1H), 2,60-2,56 (м, 1H), 2,27 (м, 1H), 2,08 (м, 3H) и 1,89-1,78 (м, 3H) м.д.

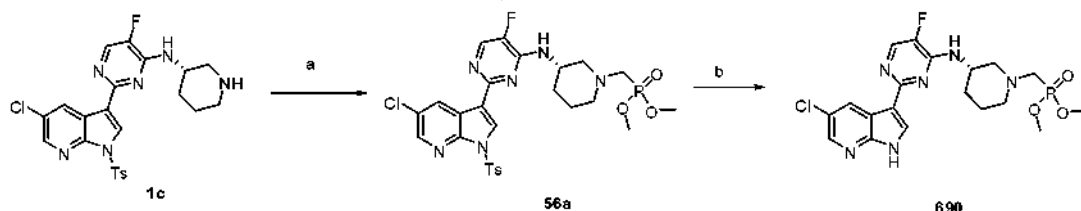
ЖХ/МС *R*<sub>f</sub>=3,12 мин, (M+H): 446,45.

2-((1*S*,3*S*)-3-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)-1,2,4-оксадиазолидин-3,5-дион (798).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,67 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 4,47 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,10-1,90 (м, 3H), 1,72 (м, 2H) и 1,50 (м, 1H) м.д.

ЖХ/МС *R*<sub>f</sub>=3,37 мин, (M+H): 446,34.

#### Общая схема 56



(a) Параформальдегид, метоксифосфоноилоксиметан, 4 Å сита, толуол, 90°C; (b) NaOMe, MeOH.

Получение (S)-диметил (3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)метилфосфоната (56a).

К раствору 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[5,4-б]пиридин-3-ил]-5-фтор-N-[(3S)-3-пиперидил]пиримидин-4-амин, 1с, (2,00 г, 3,99 ммоль) в сухом толуоле добавляли молекулярные сита размером 4 ангстрем и метоксифосфоноилоксиметан (0,97 г, 0,81 мл, 8,78 ммоль). При перемешивании в атмосфере азота по частям добавляли параформальдегид (0,90 г, 9,98 ммоль). Смесь нагревали при температуре 90°C в течение 90 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , дважды экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, используя 0-10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  градиент с получением 2,0 г желаемого продукта. ЖХМС  $R_t=4,47$  (M+H): 623,3.

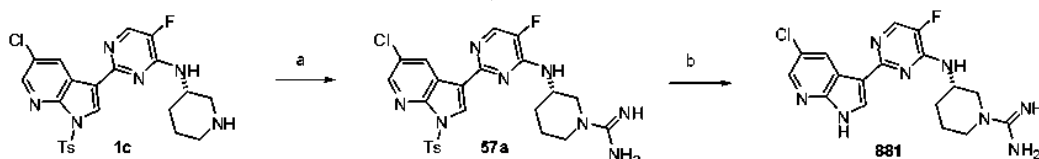
Получение (S)-диметил (3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-ил)метилфосфоната (690).

К раствору 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-N-[(3S)-1-(диметоксифосфорилметил)-3-пиперидил]-5-фторпиримидин-4-амин, 56a, (1,00 г, 1,61 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (40 мл) добавляли метанолат натрия (20 мл 25 мас. %/об., 92,55 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Все летучие продукты удаляли при пониженном давлении и полученный остаток разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и дважды экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-10%  $\text{MeOH}:\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением 270 мг твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300,0 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  12,33 (с, 1H), 8,70 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,20 (д,  $J=2,6$  Гц, 1H), 8,17 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,35 (д,  $J=7,8$  Гц, 1H), 4,27-4,17 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,21-3,16 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 3H), 2,33-2,20 (м, 2H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 2H) и 1,47-1,35 (м, 1H) м.д.

ЖХМС  $R_t=3,84$  мин, (M+1): 469,47.

#### Общая схема 57



(a) пирозол-1-карбоксаимидин гидрохлорид,  $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$ , 4 Å сита, толуол, 90°C; (b)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ .

Получение ((S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)пиперидин-1-карбоксимида (57a).

К раствору гидрохлорида пирозол-1-карбоксаимидина (0,12 г, 0,80 ммоль) и 2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-5-фтор-N-[(3S)-3-пиперидил]пиримидин-4-амин, 1с, (0,40 г, 0,80 ммоль) в ДМФ (0,9 мл) добавляли  $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,14 мл, 0,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой, фильтровали, промывали дополнительным количеством воды, затем эфиром. Фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, используя градиент 5-20%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (продукт элюировали 20%  $\text{MeOH}$ ) с получением 190 мг желаемого продукта.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  8,73 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,50-8,45 (м, 2H), 8,33 (д,  $J=3,7$  Гц, 1H), 8,07 (д,  $J=8,2$  Гц, 2H), 7,90 (д,  $J=7,0$  Гц, 1H), 7,53-7,42 (м,  $J=9,0$  Гц, 6H), 3,87 (д,  $J=13,6$  Гц, 1H), 3,17 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 3,03 (кв,  $J=10,9$  Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 2,11 (д,  $J=9,9$  Гц, 1H), 1,90 (д,  $J=12,6$  Гц, 1H), 1,68 (дд,  $J=24,5$ , 13,9 Гц, 2H).

ЖХМС  $R_t=3,07$  мин, (M+1): 543,34.

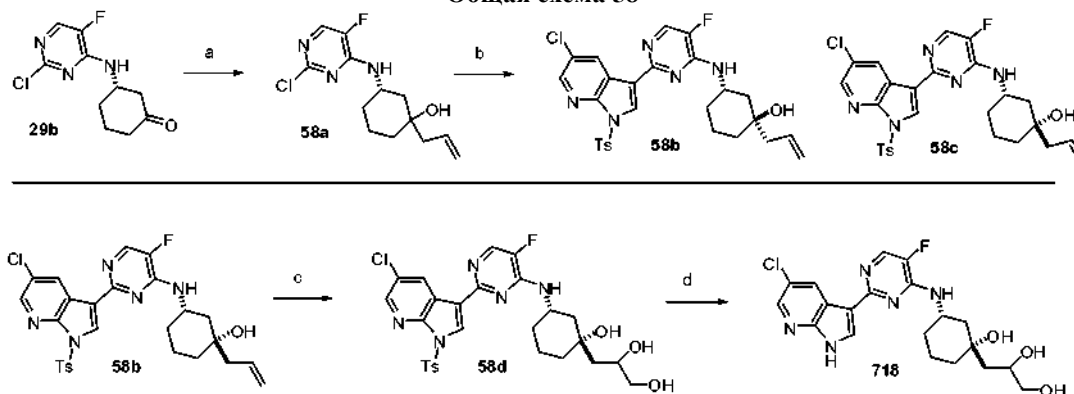
Получение (S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-пиперидин-1-карбоксимида (881).

К раствору (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]пиперидин-1-карбоксаимидина, 57b, (0,18 г, 0,32 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (5 мл) добавляли метанолат натрия (3 мл 25 мас. %/об., 13,88 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 5 мин смесь концентрировали в вакууме до твердого продукта светло-желтого цвета. Сырой остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ ( $\text{MeOH}/1\%$  водная  $\text{HCl}$ ) с получением желаемого продукта.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  12,79 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,60 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,43 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 8,37 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 7,52 (с, 3H), 4,29 (с, 1H), 4,08 (д,  $J=12,6$  Гц, 1H), 3,90 (д,  $J=13,7$  Гц, 1H), 3,16-2,95 (м, 2H), 2,17 (д,  $J=9,7$  Гц, 1H), 1,92 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 1,81-1,57 (м, 2H).

ЖХМС  $R_t=2,03$  мин, (M+1): 389,27.

## Общая схема 58



(a) 3-Бромпроп-1-ен, порошкообразный Zn, ДМФ; (b) 5-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин,  $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , ацетонитрил, вода, 120°C, микроволновое излучение; (c)  $\text{OsO}_4$ , пиридин, 4-метилморфолин-N-оксид, трет-бутанол, вода, ТГФ, 120°C; (d)  $\text{NaOMe}$ ,  $\text{MeOH}$ .

Получение (3S)-1-аллил-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанола (58a).

К раствору (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанола, 29b, (0,60 г, 2,46 ммоль) и 3-бромпроп-1-ена (0,43 мл, 4,92 ммоль) в ДМФ добавляли порошкообразный Zn (0,32 г, 4,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , дважды экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические фазы дважды промывали насыщенным соевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-50%  $\text{EtOAc}$ /гексаны с получением 553 мг желаемого продукта, 58a, в виде масла.

ЖХ/МС - два пика, соответствующие двум диастереомерным продуктам: 286,4 (M+H),  $R_t=3,41$  и 3,78.

Получение (1R,3S)-1-аллил-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанола и (1R,3S)-1-аллил-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанола (58b и 58c).

В пробирку для микроволнового реактора помещали 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин (0,57 г, 1,32 ммоль) и (3S)-1-аллил-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанола, 58a, (0,32 г, 1,10 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) и  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1,65 мл 2 М водного раствора, 3,31 ммоль). Смесь обескислороживали с помощью азота в течение 15 мин. В смесь добавляли тетракис-трифенилфосфан палладий(0) (0,03 г, 0,02 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 120°C в течение 20 мин. Смесь разбавляли насыщенным соевым раствором, дважды экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, используя градиент 10-60%  $\text{EtOAc}$ /гексаны с получением двух диастереомеров:

Диастереомер 1 (более полярное пятно - 58c): ЖХМС  $R_t=4,45$  мин, (M+H): 556,48.

Диастереомер 2 (менее полярное пятно - 58b): ЖХМС  $R_t=4,48$  мин (M+H): 556,48.

Получение 3-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)пропан-1,2-диола (58d).

К раствору (3S)-1-аллил-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанола, 58c, (0,30 г, 0,54 ммоль) в 2-метил-2-пропанол (9,23 мл), ТГФ (3,69 мл) и воде (1,85 мл) добавляли пиридин (0,09 мл, 1,08 ммоль) и тетраоксид осмия (0,27 мл 2,5 мас.%, /об., 0,03 ммоль) и 4-метилморфолин N-оксид (0,07 мл, 0,65 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли насыщенным водным раствором бисульфита натрия и дважды экстрагировали смесью 20% изопропанол/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Объединенные органические фазы дополнительно промывали насыщенным водным раствором бисульфита натрия, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, используя градиент 5-10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением 175 мг желаемого продукта в виде рацемической смеси, 58d.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $d_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,77 (т, J=2,6 Гц, 1H), 8,48 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,42 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,25-8,23 (м, 1H), 8,07 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,74 (дд, J=7,6, 13,5 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,3 Гц, 2H), 4,97 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,76-4,72 (м, 1H), 4,54-4,51 (м, 1H), 4,31 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,77-1,63 (м, 4H) и 1,57-1,46 (м, 4H) м.д.

ЖХМС  $R_t=4,31$  (M+H) 590,5.

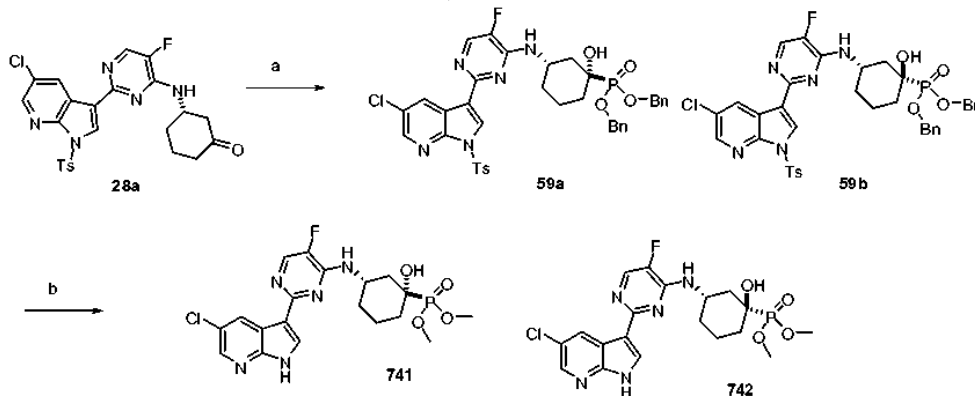
Получение 3-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)пропан-1,2-диола (718).

К раствору 3-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)пропан-1,2-диола, 58d, (0,11 г, 0,18 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли метанолат натрия (2 мл 25 мас.%/об. раствор, 9,26 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 20 мин реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и дважды экстрагировали 20% IPA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством хроматографии на силикагеле, используя градиент 5-20% MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , давала 56 мг твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $d_6$ -DMCO)  $\delta$  12,29 (с, 1H), 8,71 (т,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,19 (дд,  $J=2,8, 4,5$  Гц, 1H), 8,15 (т,  $J=3,7$  Гц, 1H), 7,52 (т,  $J=7,7$  Гц, 1H), 4,97 (д,  $J=16,0$  Гц, 1H), 4,77 (дд,  $J=3,8, 10,5$  Гц, 1H), 4,54 (т,  $J=5,6$  Гц, 1H), 4,32 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 2,00-1,97 (м, 2H), 1,82-1,63 (м, 4H) и 1,59-1,45 (м, 4H) м.д.

ЖХМС  $R_t=3,71$  мин, (M+1): 436,48.

#### Общая схема 59



(a) Бензилоксифосфоноксиметилбензол, триэтиламин, 95°C, микроволновое излучение;  
(b) NaOMe, MeOH.

Получение дибензил (1S,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексилфосфоната и дибензил (1R, 3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексилфосфоната (59a и 59b).

К раствору (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанона, 28a, (0,40 г, 0,78 ммоль) в бензилоксифосфоноксиметилбензоле (2,58 мл, 11,67 ммоль) добавляли триэтиламин (0,22 мл, 1,56 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 95°C в течение 15 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , экстрагировали с помощью EtOAc, опять промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Органическую фазу сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме до твердого вещества белого цвета. Сырой продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле, используя градиент 0-10% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением 518 мг смеси диастереомеров, которая содержала немного бензилоксифосфоноксиметилбензола. Смесь использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

ЖХМС  $R_t=4,6$  мин, (M+H): 776,32.

Получение диметил (1S,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексилфосфоната и диметил (1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексилфосфоната (741, 742).

К раствору (1R,3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-дибензилоксифосфорилциклогексанола и (1S,3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-дибензилокси в MeOH добавляли метанолат натрия и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 15 мин реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и дважды экстрагировали смесью 20% IPA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, используя 0-5% MeOH: $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  для элюирования примесей, 5-10% для элюирования двух нижних пятен.

Диастереомер 1 [741]:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMCO)  $\delta$  12,32 (с, 1H), 8,70 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,26 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,18 (д,  $J=3,9$  Гц, 1H), 7,34 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 5,77 (д,  $J=2,9$  Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 3,73 (дд,  $J=10,1, 6,3$  Гц, 6H), 2,30-2,15 (м, 1H), 2,04-1,86 (м, 1H), 1,85-1,50 (м, 6H).

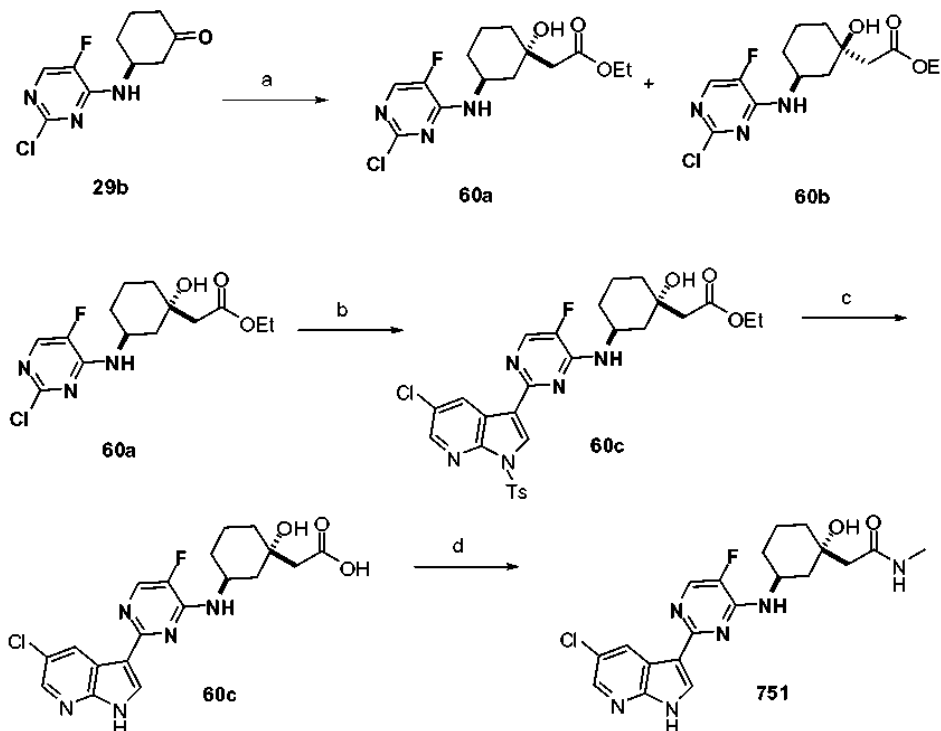
ЖХМС  $R_t=3,82$  мин, (M+1): 470,5.

Диастереомер 2 [742]:  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMCO)  $\delta$  12,30 (с, 1H), 8,75 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,27 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 8,18 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 8,14 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 7,44 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,55-4,36 (м,

1H), 3,71 (д, J=3,1 Гц, 3H), 3,68 (д, J=3,2 Гц, 3H), 2,16-2,01 (м, 2H), 2,00-1,72 (м, 3H), 1,71-1,41 (м, 2H), 1,39-1,18 (м, 1H).

ЖХМС R<sub>t</sub>=3,70 мин, (M+1): 470,5.

#### Общая схема 60



Получение этил 2-((1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаната (60a).

Порошкообразный цинк (1,61 г, 24,62 ммоль) нагревали с помощью нагревательной пушки в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли ТГФ (8,0 мл), затем добавляли раствор хлор(триметил)силана (0,63 мл, 4,93 ммоль) в ТГФ (8,0 мл) и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, затем нагревали при кипячении с обратным холодильником. После охлаждения до комнатной температуры к цинковой смеси медленно добавляли раствор этил 2-бромацетата (2,73 мл, 24,62 ммоль) в ТГФ (6,0 мл). Затем добавляли раствор (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанона, 29b, (2,00 г, 8,21 ммоль) в ТГФ (6,0 мл). Смесь кипятили в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и продукт экстрагировали с помощью дополнительного количества EtOAc (3×), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc) разделяла на 2 продукта. Первым пиком было соединение 60a (2,05 г, 6,18 ммоль, 75%).

ЖХМС+: 332,20 при 3,57 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение этил 2-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаната (60c).

К раствору 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (0,31 г, 0,72 ммоль) в ацетонитриле (6,0 мл) добавляли этил 2-((1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этанат, 60a, (0,20 г, 0,60 ммоль) и дегазировали в атмосфере N<sub>2</sub>. Затем добавляли Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,90 мл 2 М раствора, 1,81 ммоль) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,10 г, 0,09 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и подвергали воздействию микроволнового излучения при температуре 120°C в течение 30 мин. Полученный продукт концентрировали при пониженном давлении, затем разбавляли EtOAc и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, далее экстрагировали с помощью дополнительного количества EtOAc (3×), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Полученный продукт разбавляли DCM, и хроматография на силикагеле (гексаны:EtOAc) давала 217 мг соединения 60c.

LC MS+: 602,49 при 4,62 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение 2-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этановой кислоты (60d).

К раствору этил 2-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаната, 60c, (0,14 г, 0,22 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) добавляли LiOH (1,12 мл 1 М водного раствора, 1,12 ммоль). Реакционную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения при температуре 130°C в течение 30 мин, нейтрализовали с помощью HCl (0,56 мл 2 М раствора, 1,12 ммоль) и концентрировали при пониженном давлении, разбавляли то-

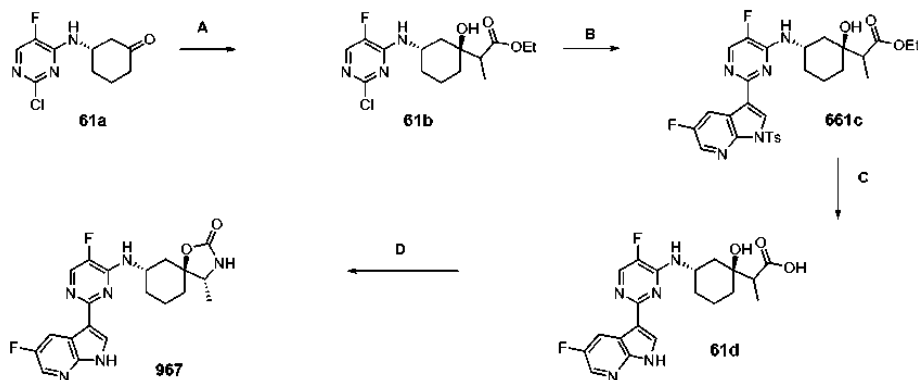
луолом и концентрировали (2×) с получением соединения 60d, которое использовали без дополнительной очистки.

LC MS+: 420,30 при 3,05 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение 2-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)-N-метилэтанамид (751).

К раствору 2-((1R,3S)-3-(2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этановой кислоты, 60d, (0,032 г, 0,076 ммоль) в MeCN (1,6 мл) и ДМФ (1,6 мл) добавляли HATU (0,058 г, 0,152 ммоль), метанамин (0,154 мл 2 М раствора, 0,305 ммоль) и  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,053 мл, 0,305 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи, затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ (вода/HCl:MeOH). Чистые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением 29 мг 751 в виде HCl соли.

#### Общая схема 61



Получение этил 2-((1S,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)пропаноата (61b) (стадия А).

Порошок цинка (1,21 г, 18,47 ммоль, 3 экв.) нагревали с помощью нагревательной пушки в атмосфере  $\text{N}_2$ . Добавляли ТГФ (6,0 мл), затем раствор хлор(триметил)силана (0,47 мл, 3,69 ммоль) в ТГФ (6,0 мл) и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, затем нагревали при кипячении и охлаждали. К этой смеси с цинком медленно добавляли раствор этил 2-бромпропаноата (3,34 г, 18,47 ммоль) и (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанона (61a) (1,50 г, 6,16 ммоль) в ТГФ (6,0 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3×), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Очистка путем хроматографии на силикагеле (гексан:EtOAc) позволяла разделить 2 продукта. Первый продукт элюировали при 20-35% этилацетата и второй продукт элюировали при 35-40%. Фракции 2-го продукта концентрировали в вакууме с получением 760 мг 61b.

ЖХМС+: 346,23 при 3,35 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение этил 2-((1S,3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)пропаноата (61c).

К раствору 5-фтор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (0,21 г, 0,38 ммоль) в ацетонитриле (3,6 мл) добавляли этил 2-((1S,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)пропаноат (61b) (0,12 г, 0,35 ммоль) и дегазировали в атмосфере  $\text{N}_2$ . Добавляли  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,52 мл 2 М водного раствора, 1,041 ммоль), затем  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0,06 г, 0,052 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали в условиях микроволнового излучения при температуре 120°C в течение 30 мин. Продукт концентрировали при пониженном давлении и далее разбавляли EtOAc и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , затем экстрагировали с помощью дополнительного количества EtOAc (3×). Объединенные органические фазы сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали в вакууме. Полученное вещество разбавляли  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , и хроматография на силикагеле (гексан:EtOAc) давала 200 мг соединения 61c.

ЖХМС+: 600,35 при 4,22 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

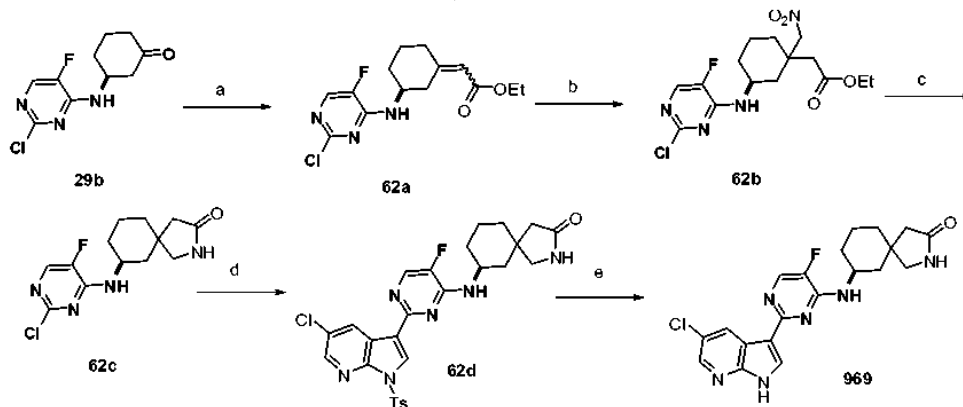
Получение 2-((1S,3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)пропановой кислоты (61d).

К раствору этил 2-((1S,3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)пропаноата (61c) (0,20 г, 0,33 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли LiOH (3 мл 1 М водного раствора, 3,0 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 2 дней при комнатной температуре, затем нейтрализовали с помощью HCl (1,5 мл 2 М раствора, 3,0 ммоль) и концентрировали досуха, разбавляли толуолом и концентрировали снова (2×) с получением 61d, который использовали без дополнительной очистки. ЖХМС+: 418,32 при 2,62 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение (4R,5S,7S)-7-(5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)-4-метил-1-окса-3-азаспиро[4,5]декан-2-она (967).

К раствору 2-[(1S,3S)-3-[[5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]-1-гидроксициклогексил]пропановой кислоты (61d) (0,095 г, 0,228 ммоль) в толуоле (5 мл) и триэтиламин (0,048 мл, 0,341 ммоль) добавляли (азидо(фенокси)фосфорил)оксибензол (0,059 мл, 0,273 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 120°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ (вода/HCl:MeOH) для разделения диастереомеров. С целью удаления следовых количеств левовращающего исходного продукта, соединение первого пика разбавляли MeOH (1 мл) и пропускали через картридж PL-HCO<sub>3</sub> MP SPE с получением свободного основания. Данный продукт затем преобразовывали в соль (HCl в воде) и концентрировали в вакууме с получением 16 мг 967 в виде HCl соли.

#### Общая схема 62



Получение (S)-этил 2-(3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексиден)эаноата (62a).

К раствору (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанона (29b) (2,00 г, 8,21 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли этил 2-трифенилфосфоранилиденацетат (4,29 г, 12,31 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc). Желаемый продукт элюировали с помощью 15% этилацетата. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 2,57 г 62a.

ЖХМС+: 314,18 при 3,75 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение этил 2-((3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(нитрометил)циклогексил)эаноата (62b).

К раствору (S)-этил 2-(3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексиден)эаноата, 62a, (2,58 г, 8,22 ммоль) в нитрометане (44,53 мл, 822,3 ммоль) добавляли 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (1,55 мл, 12,33 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле (гексан:EtOAc), затем подвергали второй хроматографии (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:20% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали с получением 1,8 г 62b ЖХМС+: 375,32 при 3,64 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение (7S)-7-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-2-азаспиро[4,5]декан-3-она (62c).

К раствору этил 2-((3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-(нитрометил)циклогексил)эаноата, 62b, (1,60 г, 4,27 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли никель Ренея (0,03 г, 0,43 ммоль). Реакционную смесь встряхивали на аппарате Парра при давлении H<sub>2</sub> 40 фунтов/кв.дюйм в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:20% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 155 мг 62c.

ЖХМС+: 299,13 при 2,87 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение (7S)-7-(2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-2-азаспиро[4,5]декан-3-она (62d).

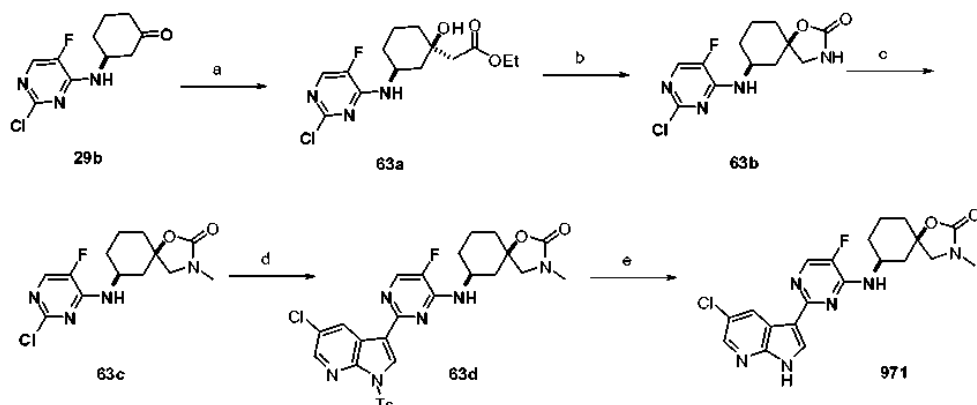
К раствору 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (0,083 г, 0,195 ммоль) в ацетонитриле (1,6 мл) добавляли (7S)-7-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-2-азаспиро[4,5]декан-3-он (62c) (0,053 г, 0,177 ммоль) и дегазировали в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли водный Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,266 мл 2 М раствора, 0,5320 ммоль), затем Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0,031 г, 0,027 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали в условиях микроволнового излучения при температуре 120°C в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме. Продукт разбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и хроматографировали на силикагеле, используя градиент гексан:EtOAc, затем 20% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Чистые фракции объединяли и концентрировали с получением 91 мг 62d.

ЖХМС+: 569,26 при 4,20 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение (7S)-7-(2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-2-азаспиро[4,5]декан-3-она (969).

К раствору (7S)-7-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-2-азаспиро[4,5]декан-3-она, 62d, (0,091 г, 0,159 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли NaOMe (2 мл 25 мас.%/об., 9,255 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч, затем концентрировали в вакууме. Продукт очищали с помощью обращенно фазовой ВЭЖХ (вода/HCl:MeOH) с получением смеси диастереомеров. Фракции, содержащие чистый продукт, объединяли и концентрировали с получением 50 мг HCl соли 969.

#### Общая схема 63



Получение этил 2-((1S,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаната (63a).

Цинковый порошок (1,61 г, 24,62 ммоль) нагревали с помощью нагревательной пушки в атмосфере N<sub>2</sub>. Добавляли ТГФ (8,0 мл), затем добавляли раствор хлор(триметил)силана (0,63 мл, 4,93 ммоль) в ТГФ (8,0 мл) и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, потом нагревали при кипячении и охлаждали. К смеси с цинком медленно добавляли раствор этил 2-бромацетата (2,73 мл, 24,62 ммоль) в ТГФ (6,0 мл), затем добавляли раствор (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексана, 29b, (2,00 г, 8,21 ммоль) в ТГФ (6,0 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч, затем концентрировали в вакууме. Добавляли EtOAc и насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и продукт экстрагировали с помощью дополнительного количества EtOAc (3×), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Очисткой путем хроматографии на силикагеле (гексаны:EtOAc) разделяли 2 продукта. Фракции, содержащие соединение второго (меньшего) пика, объединяли и концентрировали с получением 470 мг 63a.

ЖХМС+: 332,13 при 3,2 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение этил 2-((1S,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-окси-3-азаспиро[4,5]декан-2-она (63b).

К раствору этил 2-((1S,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаната, 63a, (0,40 г, 1,20 ммоль) в сухом MeOH (6 мл) добавляли гидразин (0,75 мл, 23,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали в потоке N<sub>2</sub>. Реакционную смесь разбавляли HCl (20 мл 1 М раствора, 20 ммоль) до подкисления и охлаждали до температуры 0-5°C. Затем медленно добавляли NaNO<sub>2</sub> (1,44 мл 1 М раствора, 1,44 ммоль). Добавляли 1:1 бензол:CHCl<sub>3</sub> (20 мл) и смесь перемешивали. Органический слой отделяли и медленно добавляли к кипящему бензолу. Кипятили с обратным холодильником в течение 0,5 ч, затем концентрировали. Хроматография на силикагеле (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:20% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) давала 92 мг чистого продукта 63b.

ЖХМС+: 301,15 при 2,76 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение этил 2-((1S,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-окси-3-азаспиро[4,5]декан-2-она (63c).

Раствор (5S,9S)-9-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]-1-окси-3-азаспиро[4,5]декан-2-она, 63b, (0,049 г, 0,163 ммоль) в ДМФ (8,2 мл) охлаждали до температуры 0°C. Добавляли NaH (0,010 мг, 0,244 ммоль), затем добавляли MeI (0,011 мл, 0,179 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и концентрировали в вакууме. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> и продукт экстрагировали с помощью EtOAc (3×), промывали насыщенным соевым раствором, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Продукт очищали, используя хроматографию на силикагеле (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:20% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 63b.

ЖХМС+: 315,19 при 2,83 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

Получение этил 2-((1S,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-окси-3-азаспиро[4,5]декан-2-она (63d).

К раствору этил 2-((1S,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаната, 63a, (0,40 г, 1,20 ммоль) в сухом MeOH (6 мл) добавляли гидразин (0,75 мл, 23,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем концентрировали в потоке N<sub>2</sub>. Реакционную смесь разбавляли HCl (20 мл 1 М раствора, 20 ммоль) до подкисления и охлаждали до температуры 0-5°C. Затем медленно добавляли NaNO<sub>2</sub> (1,44 мл 1 М раствора, 1,44 ммоль). Добавляли 1:1 бензол:CHCl<sub>3</sub> (20 мл) и смесь перемешивали. Органический слой отделяли и медленно добавляли к кипящему бензолу. Кипятили с обратным холодильником в течение 0,5 ч, затем концентрировали. Хроматография на силикагеле (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:20% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) давала 92 мг чистого продукта 63b.

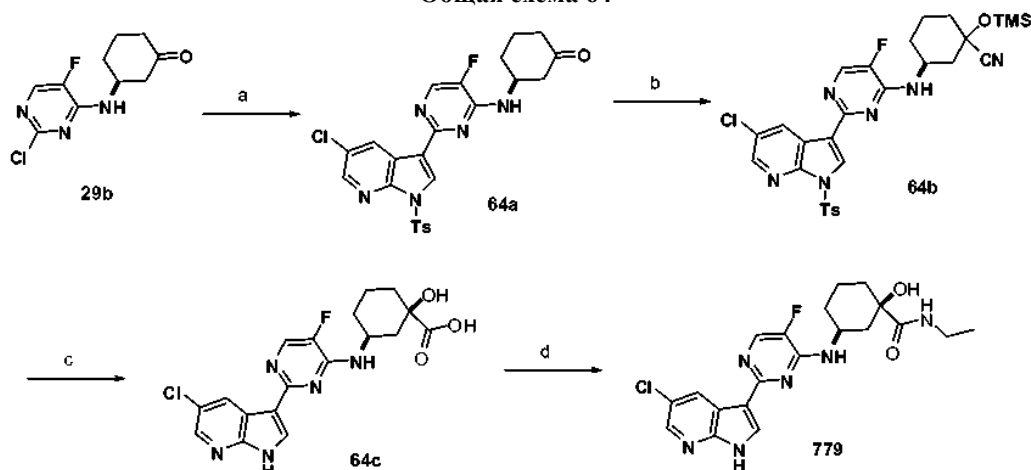
(5S,7S)-7-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-3-метил-1-окса-3-азаспиро[4,5]декан-2-он, 63с, (0,019 г, 0,060 ммоль) и дегазировали в атмосфере  $N_2$ . Добавляли  $Na_2CO_3$  (0,091 мл 2 М раствора, 0,1810 ммоль), затем  $Pd(PPh_3)_4$  (0,010 г, 0,009 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали в условиях микроволнового излучения при температуре 120°C в течение 30 мин. Смесь затем концентрировали в вакууме. Продукт разбавляли  $CH_2Cl_2$ , и хроматография на силикагеле (гексан:EtOAc, затем 20% MeOH в  $CH_2Cl_2$ ) давала соединение 63d.

ЖХМС+: 585,25 at 4,17 мин (10-90% MeOH, 3/5 град/поток, муравьиная кислота).

(5S,7S)-7-(2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-3-метил-1-окса-3-азаспиро[4,5]декан-2-он (971).

К раствору (5S,7S)-7-(2-(5-хлор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-иламино)-3-метил-1-окса-3-азаспиро[4,5]декан-2-она, 63d, (0,035 г, 0,060 ммоль) в MeOH (2 мл) добавляли NaOMe (2 мл 25 мас. %./об., 9,255 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем концентрировали в вакууме и очищали с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ (вода/HCl:MeOH). Чистые фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением соединения 971 в виде HCl соли.

#### Общая схема 64



Получение (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанона (64а).

В пробирку для микроволновой печи помещали 5-хлор-1-(*p*-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин (2,13 г, 4,93 ммоль) и (3S)-3-[[2-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанон в DME (22,2 мл) и водный раствор  $Na_2CO_3$  (5,13 мл 2 М раствора, 10,26 ммоль). Смесь обескислороживали с помощью азота в течение 20 мин. В реакционную смесь добавляли тетракис-трифенилфосфан палладий (0,47 г, 0,41 ммоль). Реакционную смесь герметично закрывали и нагревали при 120°C в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (40 мл), фильтровали через целит. Фильтрат промывали насыщенным соевым раствором, сушили ( $MgSO_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка посредством хроматографии на силикагеле, используя градиент 10-80% EtOAc/гексаны, давала (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанон, 64а.

Получение (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-триметилсилилоксициклогексанкарбонитрила (64b).

К раствору (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]циклогексанона, 64а, (0,58 г, 1,13 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (20 мл) при комнатной температуре добавляли дийодид цинка (0,36 г, 1,13 ммоль) и триметилсилилформонитрил (0,30 мл, 2,26 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь очищали путем хроматографии на силикагеле с получением 600 мг (3S)-3-[[2-[5-хлор-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-триметилсилилоксициклогексанкарбонитрила 64b.

Получение (1S,3S)-3-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты (64с).

(3S)-3-[[2-[5-Хлор-1-(*p*-толилсульфонил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-триметилсилилоксициклогексанкарбонитрил, 64b, (0,57 г, 0,93 ммоль) нагревали в HCl (20 мл 12 М раствора, 240,0 ммоль) при температуре 80°C в герметично закрытой пробирке в течение ночи. Растворитель упаривали и сырой продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 200 мг (1S,3S)-3-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты, 64с.

$^1H$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,70 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,37 (д,  $J=2,2$  Гц, 1H), 8,28 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 5,37-4,57 (м, 49H), 3,38-3,26 (м, 26H), 2,42 (дд,  $J=13,3, 4,2$  Гц, 2H), 2,15 (д,  $J=10,4$  Гц, 1H), 2,07-1,87 (м, 3H), 1,77 (дд,  $J=18,1, 8,6$  Гц, 3H).

ЖХМС: 406,35 (M+1).

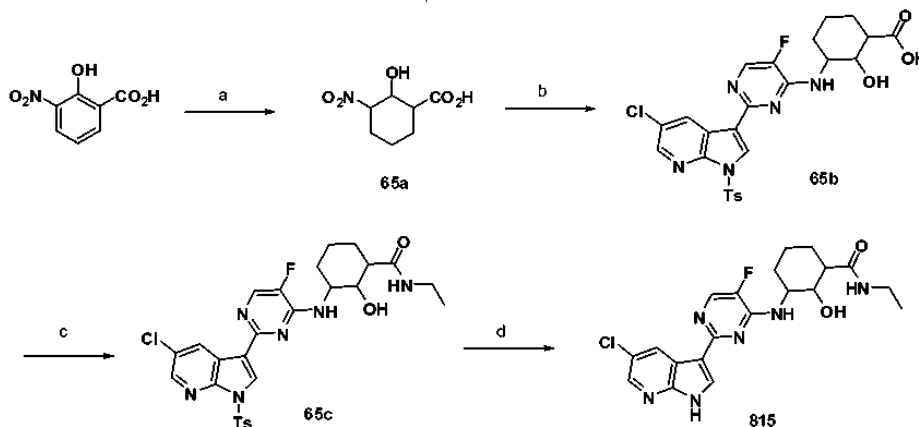
Получение (1S,3S)-3-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-N-этил-1-гидроксициклогексанкарбоксамида (779).

(1S,3S)-3-[[2-(5-Хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-1-гидроксициклогексанкарбоновую кислоту, 64с, (0,040 г, 0,090 ммоль) растворяли в ДМФ (3 мл), затем добавляли  $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,047 мл, 0,271 ммоль) и этанамин (0,135 мл 2 М раствора, 0,271 ммоль), затем НАТУ (0,080 г, 0,210 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение еще 2 ч. Раствор упаривали и продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 10 мг (1S,3S)-3-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-N-этил-1-гидроксициклогексанкарбоксамида, 779.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,72 (д, J=2,2 Гц, 2H), 8,48 (с, 2H), 8,34 (дд, J=23,7, 3,9 Гц, 3H), 4,99 (д, J=5,4 Гц, 3H), 4,88 (с, 1H), 4,85-4,67 (м, 32H), 3,44-2,95 (м, 4H), 2,29 (дд, J=13,5, 4,1 Гц, 3H), 2,11 (д, J=9,5 Гц, 2H), 2,04-1,80 (м, 7H), 1,76 (с, 3H), 1,13 (т, J=7,2 Гц, 4H).

ЖХМС: 433,42 (M+1).

#### Общая схема 65



Получение 3-амино-2-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты (65a).

2-Гидрокси-3-нитробензойную кислоту (5,0 г, 27,3 ммоль) смешивали с HCl (125 мл 0,5 М раствора, 62,5 ммоль) и диоксоплатиной (1,0 г, 4,4 ммоль) в сосуде для гидрирования. Смесь помещали на шейкер Парра (50 фунтов/кв.дюйм  $\text{H}_2$ ) на 24 ч. Катализатор отфильтровывали и промывали горячей  $\text{H}_2\text{O}$ . Фильтрат упаривали с получением 3-амино-2-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты в виде смеси стереоизомеров, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение 3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты (65b).

5-Хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин, 65a, (0,30 г, 0,64 ммоль), 3-амино-2-гидроксициклогексанкарбоновую кислоту (0,19 г, 0,97 ммоль),  $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,45 мл, 2,58 ммоль) в растворе ДМФ (23,2 мл) нагревали воздействием микроволнового излучения при  $130^\circ\text{C}$  в течение 10 мин. Растворитель реакционной смеси удаляли при пониженном давлении и остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 240 мг 3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклогексанкарбоновой кислоты, 65b, в виде смеси стереоизомеров.

Получение 3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-N-этил-2-гидроксициклогексанкарбоксамида (65с).

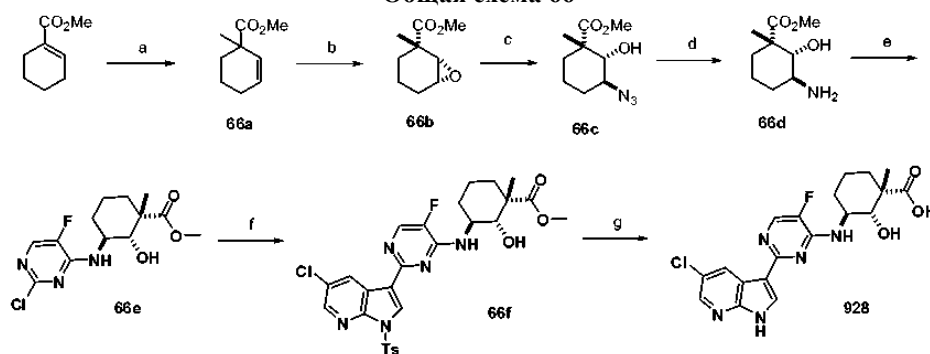
3-[[2-[5-Хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклогексанкарбоновую кислоту, 65b, (0,100 г, 0,179 ммоль) растворяли в ДМФ (2 мл) и  $^1\text{Pr}_2\text{NEt}$  (0,124 мл, 0,714 ммоль) и добавляли этанамин гидрохлорид (0,029 г, 0,357 ммоль) при комнатной температуре. Затем в раствор при комнатной температуре добавляли НАТУ (0,081 г, 0,214 ммоль). Через 30 мин добавляли EtOAc и смесь промывали 1н. HCl, насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Получение 3-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-N-этил-2-гидроксициклогексанкарбоксамида (815).

3-[[2-[5-Хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-N-этил-2-гидроксициклогексанкарбоксамид, 65с, обрабатывали NaOMe в MeOH. Продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 3-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-N-этил-2-гидроксициклогексанкарбоксамида в виде смеси стереоизомеров.

ЖХМС: 433,35 (M+1).

## Общая схема 66



Получение метил-1-метилциклогекс-2-ен-1-карбоксилата (66a).

В холодный (0°C) раствор свежеперегнанного N-изопропилпропан-2-амина (4,20 мл, 29,96 ммоль) в ТГФ (150 мл) в атмосфере аргона добавляли по каплям n-BuLi (12,65 мл 2,2 М раствора, 27,82 ммоль). Через 15 мин раствор охлаждали до температуры -78°C и добавляли сухой НМРА (4,84 мл, 27,82 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре -78°C и затем добавляли метил циклогексен-1-карбоксилат (3,00 г, 21,40 ммоль). После перемешивания в течение еще 10 мин добавляли метилиодид (2,00 мл, 32,10 ммоль). Раствору затем давали нагреться до температуры -5°C в течение 2 ч. В образовавшуюся смесь оранжевого цвета выливали насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl. После разбавления гексаном и промыванием насыщенным соевым раствором органический слой сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и осторожно упаривали до получения 3,3 г метил 1-метилциклогекс-2-ен-1-карбоксилата, 66a, который использовали без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 5,77 (дт, J=10,1, 3,5 Гц, 1H), 5,66 (с, 1H), 3,71-3,58 (м, 3H), 2,16 (ддд, J=12,9, 7,0, 3,4 Гц, 1H), 2,03-1,88 (м, 2H), 1,72-1,53 (м, 2H), 1,49-1,37 (м, 1H), 1,32-1,14 (м, 3H).

Получение рацемического цис-метил 5-метил-7-оксабицикло[4,1,0]гептан-5-карбоксилата (66b).

Метил 1-метилциклогекс-2-ен-1-карбоксилат, 66a, (3,30 г, 21,40 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 ч обрабатывали 3-хлорпероксибензойной кислотой (7,39 г, 42,80 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 мл). Раствор был прозрачным, но через 1 ч наблюдался осадок белого цвета. Полученный твердый продукт белого цвета фильтровали и промывали гексаном и фильтрат разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, затем насыщенным соевым раствором. Органическую фазу затем сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, концентрировали в вакууме и сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (гексаны/этилацетат, градиент от 100/0 до 10/1) с получением двух продуктов. Менее полярное пятно представляет собой бесцветное масло, которое определяется с помощью <sup>1</sup>H ЯМР как цис-метил 5-метил-7-оксабицикло[4,1,0]гептан-5-карбоксилат (1,2 г), и вторая фракция представляет собой твердый продукт белого цвета, который представляет собой транс-метил-5-метил-7-оксабицикло[4,1,0]гептан-5-карбоксилат (2,2 г).

Рацемический цис-изомер (66b): <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,67 (д, J=4,3 Гц, 3H), 3,23-3,12 (м, 1H), 3,08 (д, J=3,8 Гц, 1H), 2,02-1,78 (м, 2H), 1,68 (дтд, J=9,7, 6,8, 3,2 Гц, 1H), 1,49-1,27 (м, 2H), 1,25-1,15 (м, 3H), 1,06 (ддд, J=9,1, 7,4, 3,2 Гц, 1H).

Получение рацемического метил-3-азидо-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата (66c).

Рацемический цис-метил-5-метил-7-оксабицикло[4,1,0]гептан-5-карбоксилат, 66b, (2,2 г, 12,93 ммоль) помещали в колбу, содержащую MeOH (90 мл) и H<sub>2</sub>O (10 мл) в атмосфере азота. Затем в реакционную смесь добавляли NH<sub>4</sub>Cl (1,38 г, 0,90 мл, 25,86 ммоль) и NaN<sub>3</sub> (2,52 г, 38,79 ммоль). Смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение 16 ч. Растворитель упаривали при пониженном давлении и масло обрабатывали H<sub>2</sub>O и экстрагировали с помощью EtOAc. Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором и сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле с получением 900 мг рацемического метил-3-азидо-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,74 (д, J=3,1 Гц, 3H), 3,64-3,43 (м, 2H), 3,25-3,05 (м, 1H), 2,25-2,09 (м, 1H), 2,00 (ддд, J=9,7, 4,8, 2,9 Гц, 1H), 1,73-1,50 (м, 1H), 1,40 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,32-1,03 (м, 3H).

Получение рацемического метил-3-амино-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата (66d).

Раствор рацемического метил-3-азидо-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата, 66c, (0,90 г, 4,22 ммоль) в смеси MeOH (50 мл) и AcOH (10 мл) перемешивали в атмосфере водорода (баллон) в присутствии палладия (0,50 г, 0,47 ммоль) в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали через слой из целита и промывали MeOH. Объединенные фильтраты упаривали с получением метил-3-амино-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата в виде масла. Добавляли Et<sub>2</sub>O и полученную соль уксусной кислоты перемешивали в течение 0,5 ч и затем фильтровали с получением 1,0 г рацемической уксуснокислой соли метил-3-амино-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата в виде твердого вещества белого цвета.

Получение рацемического метил-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата (66e).

К раствору 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (0,43 г, 2,58 ммоль) и рацемической уксуснокислой соли метил-3-амино-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата, 66d, (0,58 г, 2,35 ммоль) в ТГФ (10 мл) и MeOH (8 мл) при комнатной температуре добавляли  $i\text{Pr}_2\text{NEt}$  (1,23 мл, 7,04 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение ночи при комнатной температуре растворитель упаривали при пониженном давлении и сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc, от 100/0 до 0/100,  $R_f=0,7$  в смеси гексаны/EtOAc 2/1) с получением 650 мг рацемического метил-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата, 66e, в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХМС: 318,16 (M+1).

Получение рацемического метил-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата (66f).

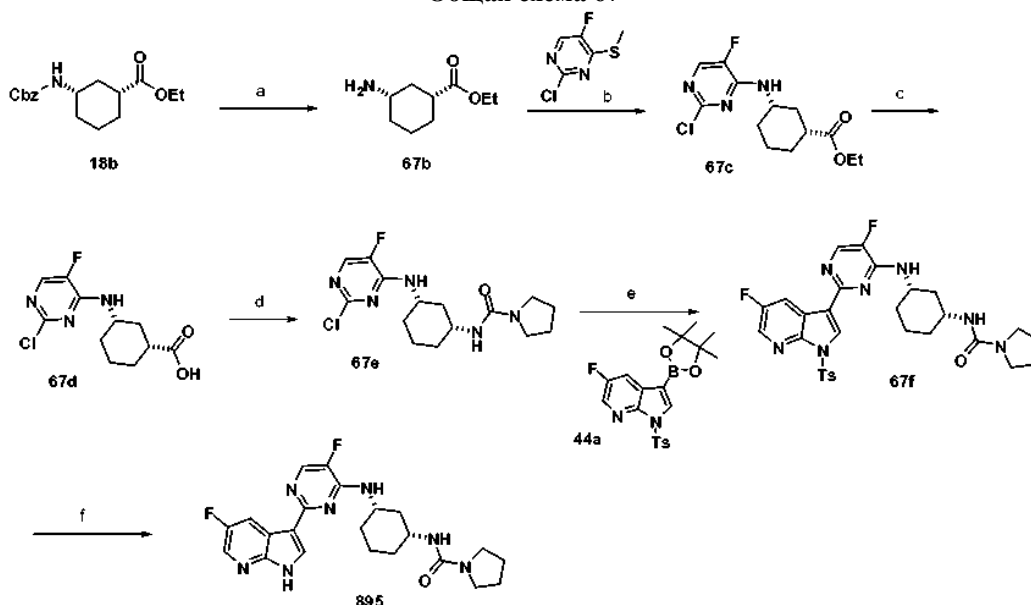
К раствору рацемического метил-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата, 66e, (0,65 г, 2,05 ммоль) и 5-хлор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина (1,32 г, 3,05 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли водный  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3,52 мл 2 М раствора, 7,04 ммоль). Раствор дегазировали с помощью  $\text{N}_2$  в течение 20 мин. Добавляли тетракис-трифенилфосфан палладий(0) (0,14 г, 0,12 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Анализ ЖХМС показывал хорошую конверсию, но некоторое количество исходных продуктов оставалось. Добавляли дополнительное количество дегазированного 2н.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , затем другую часть тетракис-трифенилфосфан палладия (0,14 г, 0,12 ммоль). Реакционную смесь кипятили в течение еще 4 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором и сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После упаривания растворителя сырую смесь очищали путем хроматографии на силикагеле (гексан/EtOAc, от 100/0 до 0/100) с получением 1,0 г рацемического метил-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилата, 66f. ЖХМС: 588,26 (M+1).

Получение (1S,2S,3S)-3-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоновой кислоты (928).

Рацемический метил-3-[[2-[5-хлор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоксилат, 66f, (0,100 г, 0,170 ммоль) растворяли в MeOH (1 мл) и ТГФ (1 мл) и обрабатывали водным LiOH (0,24 мл 1 М раствора, 0,24 ммоль) и реакционную смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и полученный продукт напрямую очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с получением 20 мг рацемической 3-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоновой кислоты.

Энантиомеры рацемического продукта разделяли с помощью очистки хиральной SFC с получением 6 мг (1R,2R,3R)-3-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоновой кислоты и 6 мг (1S,2S,3S)-3-[[2-(5-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил]амино]-2-гидрокси-1-метилциклогексанкарбоновой кислоты. ЖХМС: 420,36 (M+1).

#### Общая схема 67



(a) Pd/C (влажный, Degussa), водород, EtOH; (b) 2,4-дихлор-5-фторпиримидин,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , ТГФ, кипячение с обратным холодильником; (c) LiOH, ТГФ/вода, 50°C; (d) DPPA,  $\text{Et}_3\text{N}$ , ТГФ, 85°C; (e) 5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, XPhos,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , 2-метил ТГФ, вода, 125°C (f).

Получение (1R,3S)-этил 3-аминоциклогексанкарбоксилата (67b).

К раствору (1R,3S)-этил 3-(бензилоксикарбониламино)циклогексанкарбоксилата 18b, (14,0 г, 45,9 ммоль) в этаноле (3 мл) добавляли Pd/C (влажный, Degussa (2,4 г, 2,3 ммоль). Смесь извлекали и затем перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и полученный фильтрат концентрировали в вакууме с получением масла, которое использовали без дополнительной очистки.

Получение (1R,3S)-этил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоксилата (67c).

К раствору (1R,3S)-этил 3-аминоциклогексанкарбоксилата, 67b, (5,1 г, 24,1 ммоль) и 2,4-дихлор-5-фторпиримидина (6,0 г, 36,0 ммоль) в ТГФ (60 мл) добавляли диизопропилэтиламин (9,6 мл, 55,4 ммоль). Смесь нагревали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли водой и дважды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-40% EtOAc/гексаны, градиент) с получением 6,7 г (1R,3S)-этил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоксилата в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХМС  $R_t=3,1$  (M+H) 302,2.

Получение (1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоновой кислоты (67d).

К раствору (1R,3S)-этил 3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоксилата, 67c, (20,0 г, 66,3 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли раствор гидрата LiOH (8,3 г, 198,8 ммоль) в 100 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение ночи, в реакционную смесь добавляли HCl (16,6 мл 12 М раствора, 198,8 ммоль) и EtOAc. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и сушили над  $\text{MgSO}_4$  и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением 17,5 г продукта, который использовали без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,91 (д,  $J=2,7$  Гц, 2H), 5,24 (д,  $J=7,3$  Гц, 2H), 4,19-4,03 (м, 3H), 3,84-3,68 (м, 3H), 2,59 (ддд,  $J=11,5$ , 8,2, 3,6 Гц, 2H), 2,38 (д,  $J=12,4$  Гц, 2H), 2,08 (д,  $J=9,6$  Гц, 6H), 1,99-1,76 (м, 5H), 1,63-1,34 (м, 6H), 1,32-1,15 (м, 4H).

Получение N-((1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)пирролидин-1-карбоксамида (67e).

Раствор (1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексанкарбоновой кислоты, 67d, (8,2 г, 30,0 ммоль), (азидо(фенокси)фосфорил)оксибензола (9,7 мл, 45,0 ммоль) и триэтиламина (5,8 мл, 42,0 ммоль) в ТГФ (200 мл) дегазировали в атмосфере азота в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали при температуре 85°C в течение 30 мин до показаний, согласно данным ЖХ/МС анализа, полного завершения расходования карбоновой кислоты, 67d. В реакционную смесь добавляли пирролидин (7,5 мл, 90,0 ммоль) и реакционную смесь нагревали при температуре 85°C в течение еще 15 мин. Смесь разбавляли насыщенным соевым раствором и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу отделяли, сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Продукт выделяли (6,25 г) фильтрацией после частичного удаления растворителя в вакууме.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,87 (д,  $J=2,8$  Гц, 2H), 5,04 (д,  $J=8,1$  Гц, 2H), 4,09 (ддд,  $J=26,9$ , 13,4, 5,6 Гц, 4H), 3,91-3,71 (м, 2H), 3,32 (т,  $J=6,5$  Гц, 7H), 2,45 (д,  $J=11,5$  Гц, 2H), 2,08 (дд,  $J=22,1$ , 12,0 Гц, 4H), 1,96-1,82 (м, 9H), 1,54 (дд,  $J=18,6$ , 8,5 Гц, 2H), 1,22-1,01 (м, 6H).

Получение N-((1R,3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)циклогексил)пирролидин-1-карбоксамида (67f).

Раствор N-((1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)пирролидин-1-карбоксамида, 67e, (6,8 г, 20,0 ммоль), 5-фтор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина, 44a, (12,5 г, 30,0 ммоль) и  $\text{K}_3\text{PO}_4$  (17,0 г, 80,0 ммоль) в 2-метил ТГФ (180 мл) и воде (20 мл) дегазировали в атмосфере азота в течение 30 мин. В смесь добавляли дициклогексил-[2-(2,4,6-триизопропилфенил)фенил]фосфан (XPhos) (1,1 г, 2,4 ммоль) и  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0,5 г, 0,5 ммоль). Реакционную смесь нагревали в толстостенной бутылке при температуре 125°C в течение 2,5 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (8% MeOH/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением 11,5 г желаемого продукта.

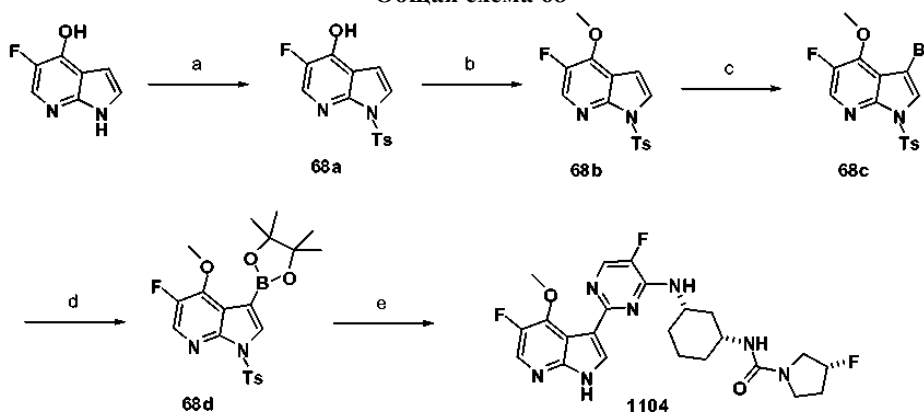
$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,54 (с, 1H), 8,49 (дд,  $J=9,0$ , 2,8 Гц, 1H), 8,32 (д,  $J=2,1$  Гц, 1H), 8,13 (д,  $J=8,3$  Гц, 2H), 8,07 (д,  $J=3,2$  Гц, 1H), 7,30 (д,  $J=8,5$  Гц, 2H), 4,98 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 4,37-4,16 (м, 1H), 4,08 (д,  $J=7,3$  Гц, 1H), 3,99-3,80 (м, 1H), 3,33 (т,  $J=6,5$  Гц, 4H), 2,52 (д,  $J=11,6$  Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,29 (д,  $J=11,3$  Гц, 1H), 2,12 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 1,99-1,81 (м, 5H), 1,70-1,55 (м, 1H), 1,22-1,08 (м, 2H).

**Получение** N-((1R,3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)циклогексил)пирролидин-1-карбоксамида (895).

**Раствор** N-((1R,3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)циклогексил)пирролидин-1-карбоксамида, 67f, (11,5 г, 19,3 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли метоксид натрия (4,173 г, 19,31 ммоль). После перемешивания реакционной смеси в течение 2 мин смесь выливали в насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{MgSO}_4$  и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (10%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) с получением 6,5 г желаемого продукта. Продукт преобразовывали в  $\text{HCl}$  соль растворением в  $\text{MeOH}$  (100 мл) и добавлением 2,4 мл 12 М раствора  $\text{HCl}$  при комнатной температуре. Раствор перемешивали при температуре в течение 1 ч и выпавшую в осадок  $\text{HCl}$  соль фильтровали с получением 7,05 г  $\text{HCl}$  соли.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}$ )  $\delta$  9,36 (с, 2H), 9,05 (д,  $J=3,0$  Гц, 2H), 8,49 (д,  $J=5,6$  Гц, 2H), 8,41 (дд,  $J=2,6, 1,4$  Гц, 2H), 8,31 (д,  $J=9,5$  Гц, 2H), 5,92 (с, 3H), 4,24 (с, 3H), 3,64 (с, 2H), 3,18 (т,  $J=6,6$  Гц, 7H), 2,07 (дт,  $J=22,7, 11,5$  Гц, 4H), 1,87 (т,  $J=12,6$  Гц, 4H), 1,77 (дд,  $J=8,0, 5,3$  Гц, 7H), 1,65-1,13 (м, 8H).

#### Общая схема 68



(a)  $\text{TsCl}$ ,  $\text{NaH}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $45^\circ\text{C}$ ; (b) метилиодид,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{DMF}$ ; (c) бром,  $\text{CHCl}_3$ , от  $0^\circ\text{C}$  до комнатной температуры; (d) бис-(пинакол)диборан, палладий(II) дихлор-бис-(трициклогексилфосфан),  $\text{KOAc}$ , 2-метил ТГФ,  $125^\circ\text{C}$ ; (e) (R)-N-((1R,3S)-3-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)циклогексил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамид,  $\text{XPhos}$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ , 2-метилТГФ, вода,  $125^\circ\text{C}$ .

**Получение** 5-фтор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина-4-ола (68a).

К раствору 5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина-4-ола (1,2 г, 7,9 ммоль) в 80 мл  $\text{DMF}$  при температуре  $0^\circ\text{C}$  добавляли толуолсульфонилхлорид (1,8 г, 9,5 ммоль), затем  $\text{NaH}$  (0,8 г, 19,7 ммоль, 60 мас.%/масс.). Реакционную смесь медленно нагревали до температуры  $45^\circ\text{C}$  через 3 ч и перемешивали в течение еще 3 ч. Смесь затем концентрировали в вакууме. Сырое масло растворяли в 100 мл  $\text{EtOAc}$  и промывали водой ( $2 \times 50$  мл) и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (10%  $\text{EtOAc}$ /гексаны) с получением 1,5 г желаемого продукта.

**Получение** 5-фтор-4-метокси-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (68b).

К раствору 5-фтор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина-4-ола, 68a, (0,70 г, 2,29 ммоль) в  $\text{DMF}$  (25 мл) добавляли метилиодид (0,14 мл, 2,29 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0,32 г, 2,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли деионизированной водой и  $\text{EtOAc}$ . Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 720 мг желаемого продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

**Получение** 5-фтор-4-метокси-3-бром-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (68c).

В холодный ( $0^\circ\text{C}$ ) раствор 5-фтор-4-метокси-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина, 68b, (0,79 г, 2,45 ммоль) в хлороформе (50 мл) добавляли бром (0,13 мл, 2,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре  $0^\circ\text{C}$  в течение 3 ч и затем медленно нагревали до комнатной температуры. Смесь разбавляли деионизированной водой и гасили водным раствором бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали с помощью метилхлорида и сушили над сульфатом натрия. Полученный твердый продукт очищали посредством хроматографии на силикагеле (15-30%  $\text{EtOAc}$ /гексан) с получением 170 мг желаемого продукта.

**Получение** 5-фтор-4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (68d).

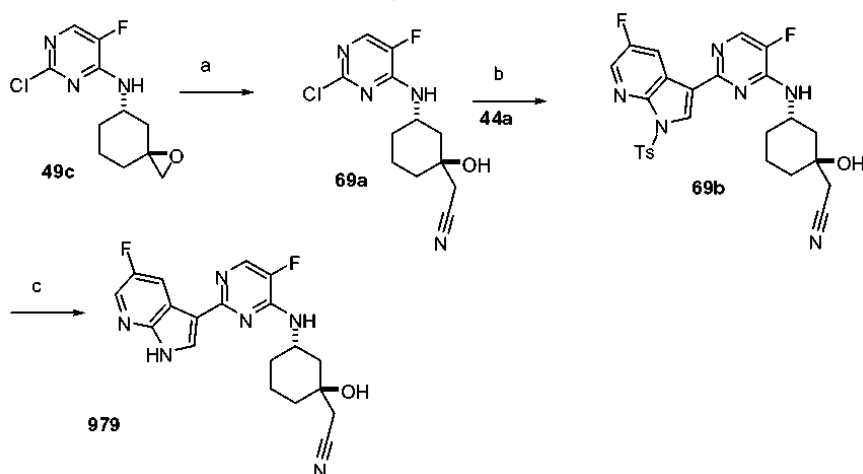
К раствору 5-фтор-4-метокси-3-бром-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина, 68c, (0,17 г, 0,43 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (9 мл) в сосуде для микроволнового излучения добавляли бис-(пинакол)диборан (0,16 г, 0,64 ммоль), затем ацетат калия (0,23 г, 1,06 ммоль) и палладий(II) дихлор-бис-(трициклогексилфосфан) (0,02 г, 0,02 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и подвергали воздействию микроволно-

вого излучения при температуре 125°C в течение 90 мин. Смесь фильтровали и очищали посредством хроматографии на силикагеле (10-30% EtOAc/гексан) с получением 100 мг желаемого продукта.

Получение (R)-3-фтор-N-((1R,3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-4-метокси-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогексил)пирролидин-1-карбоксамида (1104).

К раствору 5-фтор-4-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина, 68d, (0,100 г, 0,220 ммоль) в 2-Ме-ТГФ (2 мл) добавляли (R)-N-((1R,3S)-3-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)циклогексил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамида (0,060 г, 0,170 ммоль). Затем добавляли фосфат калия (0,130 г, 0,600 ммоль) и деионизированную воду (0,5 мл) и раствор дегазировали в токе азота в течение 10 мин. Затем добавляли 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPhos) (0,006 г, 0,012 ммоль) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,023 мг, 0,026 ммоль) и раствор снова дегазировали в токе азота в течение 5 мин. Сосуд герметично закрывали и нагревали при 80°C в течение 3 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырое масло снова растворяли в безводном ТГФ (5 мл) и добавляли раствор 2н. LiOH (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Раствор охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Очистка с помощью препаративной ВЭЖХ давала 6 мг желаемого продукта.

#### Общая схема 69



(a) NaCN, LiClO<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>CN; (b) 5-фтор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, диметоксиэтан, 120°C; (c) метоксид натрия, MeOH.

Получение 2-((1S,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаннитрила (69a).

Суспензию 2-хлор-5-фтор-N-[(3S)-1-окаспиро[2,5]октан-7-ил]пиримидин-4-амина, 49с, (0,50 г, 1,94 ммоль), NaCN (0,11 г, 2,33 ммоль) и перхлората лития (0,25 г, 2,33 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN нагревали при температуре 100°C в толстостенной колбе в течение 3 ч. Смесь разбавляли EtOAc и органическую фазу промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (EtOAc/гексан) с получением желаемого продукта.

<sup>1</sup>H ЯМР (300,0 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,78 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,85 (д, J=6,6 Гц, 1H), 4,28 (квин, J=4,0 Гц, 1H), 2,45 (с, 2H), 2,16 (д, J=13,0 Гц, 1H), 2,05 (д, J=11,7 Гц, 1H), 1,80-1,71 (м, 3H), 1,46-1,28 (м, 2H) и 1,17-1,06 (м, 1H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,15 (M+H) 285,34.

Получение 2-((1S,3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаннитрила (69b).

Раствор 5-фтор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина, 44а, (0,23 г, 0,55 ммоль), 2-((1S,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаннитрила, 69а, (0,14 г, 0,50 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,75 мл 2 М раствора, 1,50 ммоль) в диметоксиэтаноле (15 мл) дегазировали с помощью азота в течение 30 мин. В реакционную смесь добавляли палладий; трифенилфосфан (0,03 г, 0,03 ммоль) и продолжали дегазировать раствор в течение 15 мин. Реакционную смесь нагревали при температуре 120°C в толстостенной колбе в течение 45 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (40% EtOAc/гексан) с получением 150 мг желаемого продукта.

ЖХМС R<sub>t</sub>=3,55 (M+H) 539,42.

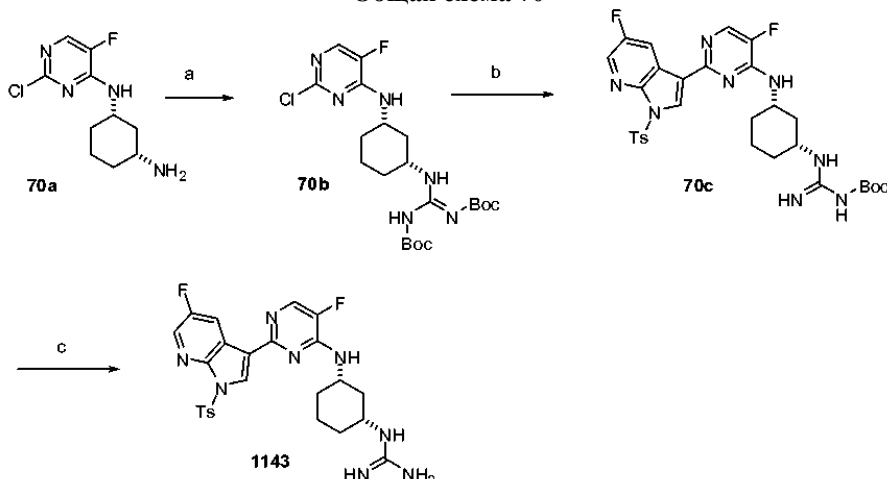
2-((1S,3S)-3-(5-Фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаннитрил (979).

К раствору 2-((1S,3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)-1-гидроксициклогексил)этаннитрила, 69b, (0,14 г, 0,26 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли метоксид натрия (0,06 г, 0,26 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным соевым раствором. Выделенную органическую фазу сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 46 мг желаемого продукта.

<sup>1</sup>H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,65 (дд, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (дд, J=2,0, 2,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,66 (дд, J=8,0, 15,8 Гц, 1H), 2,64 (с, 2H), 2,20 (д, J=12,6 Гц, 2H), 2,01 (дд, J=3,4, 9,8 Гц, 2H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,63-1,47 (м, 2H), 1,33 (дд, J=3,6, 12,4 Гц, 1H) м.д.

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,31 (M+H) 385,45.

#### Общая схема 70



(a) трет-бутил N-(N-трет-бутоксикарбонил-С-пирозол-1-илкарбонимидоил)карбамат, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (b) 5-фтор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, диметоксизтан, 120°C; (c) метоксид натрия, ТГФ, MeOH.

Получение трет-бутил (трет-бутоксикарбониламино) ((1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)аминотетракарбамата (70b).

К раствору (1S,3R)-N<sup>1</sup>-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)циклогексан-1,3-диамина, 70a, (0,122 г, 0,500 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) добавляли трет-бутил N-(N-трет-бутоксикарбонил-С-пирозол-1-илкарбонимидоил)карбамат (0,155 г, 0,500 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и использовали без дополнительной очистки: <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,51 (с, 3H), 8,29 (д, J=8,3 Гц, 3H), 7,88 (д, J=2,8 Гц, 3H), 5,01 (д, J=7,4 Гц, 3H), 4,28-4,18 (м, 4H), 2,48 (д, J=11,7 Гц, 3H), 2,12 (д, J=9,4 Гц, 3H), 1,87 (дд, J=10,3, 3,5 Гц, 3H), 1,52 (с, 24H), 1,50 (с, 25H), 1,24-1,10 (м, 8H);

ЖХМС R<sub>t</sub>=3,97 (M+H) 487,12.

Получение трет-бутил N-[N-[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамимидоил]карбамата (70c).

Дегазировали раствор (Z)-трет-бутил(трет-бутоксикарбониламино)((1R,3S)-3-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-иламино)циклогексил)аминотетракарбамата, 70b, (0,200 г, 0,411 ммоль), 5-фтор-1-(п-толилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридина, 44a, (0,205 г, 0,493 ммоль) и Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,616 мл 2 М раствора, 1,232 ммоль) в диметоксизтане (15 мл) в течение 30 мин. В смесь добавляли трифенилфосфан палладия (0,023 г, 0,021 ммоль) и реакционную смесь нагревали в толстостенной колбе при температуре 120°C в течение 45 мин. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали в вакууме. Неудачная очистка полученного остатка путем хроматографии на силикагеле (10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) давала смесь, содержащую в целом желаемый продукт, который использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,30 (M+H): 641,02.

Получение 1-((1R,3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)циклогексил)гуанидина (1143).

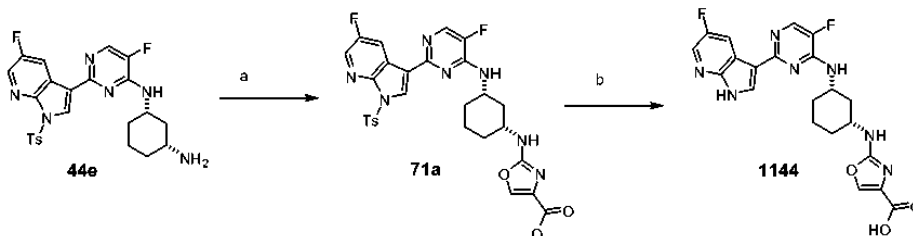
К раствору трет-бутил N-[N-[(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]карбамимидоил]карбамата, 70c, (0,100 г, 0,156 ммоль) в ТГФ (20 мл) при комнатной температуре добавляли метоксид натрия (0,033 г, 0,156 ммоль). Спустя 1 мин реакционную смесь разбавляли EtOAc и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с получением 95 мг желаемого продукта.

мого продукта. К 10 мл раствора в MeOH добавляли гидрохлорид продукта/IPA (0,031 мл 5М раствора, 0,156 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении с получением продукта в виде гидрохлоридной соли.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,63 (с, 1H), 8,40 (дд,  $J=9,1, 2,7$  Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,32 (д,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,46 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 3,78-3,53 (м, 1H), 2,41 (д,  $J=11,7$  Гц, 1H), 2,28 (д,  $J=12,0$  Гц, 1H), 2,18-1,98 (м, 2H), 1,69 (дд,  $J=23,6, 11,8$  Гц, 2H), 1,56-1,28 (м, 2H).

ЖХМС  $R_f=1,45$  мин, (M+H): 387,06.

#### Общая схема 71



(a) DBU, метил 2-хлороксазол-4-карбоксилат, ДМФ, 75°C; (b) LiOH, ТГФ.

Получение метил 2-((1R, 3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)циклогексиламино)оксазол-4-карбоксилата (71a).

К раствору (1S,3R)-N<sup>1</sup>-[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]циклогексан-1,3-диамина, 44e, (0,089 г, 0,178 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) добавляли метил 2-хлороксазол-4-карбоксилат (0,031 г, 0,195 ммоль), затем DBU (0,029 мл, 0,195 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь нагревали до температуры 75°C и оставляли перемешиваться в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество 16 мг сложного эфира хлороксазола и реакционную смесь нагревали при температуре 75°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой и EtOAc. Слои разделяли и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и упаривали досуха. Сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 28 мг желаемого продукта.

ЖХМС  $R_f=3,73$  мин, (M+1): 624,12.

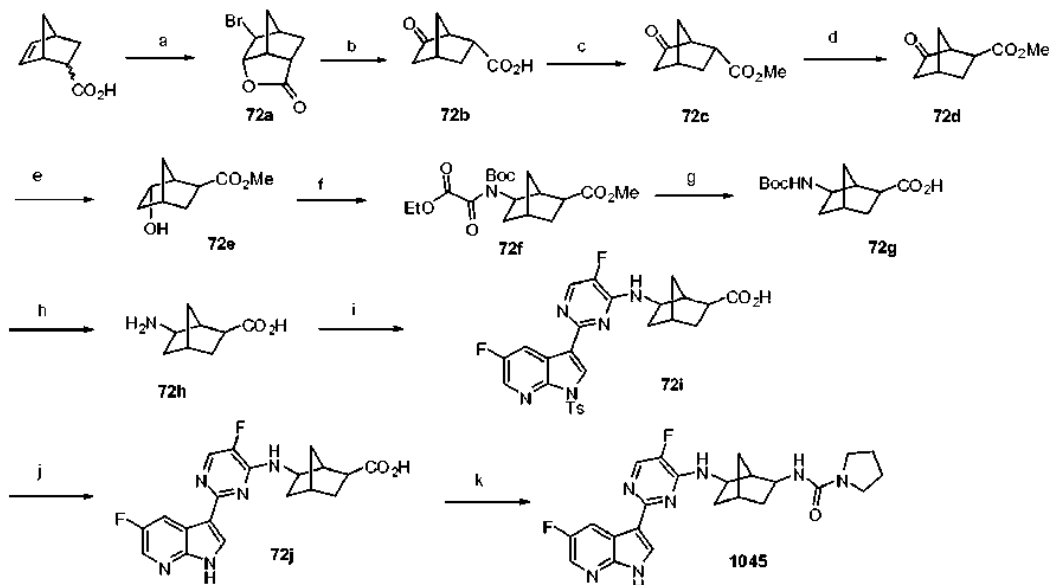
Получение 2-((1R,3S)-3-(5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)циклогексиламино)оксазол-4-карбоновой кислоты (1144).

К раствору метил 2-[[[(1R,3S)-3-[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил]амино]оксазол-4-карбоксилата, 71a, (0,028 г, 0,045 ммоль) в ТГФ (1 мл) добавляли LiOH (1 мл 1 М раствора, 1,000 ммоль) и реакционную смесь нагревали до температуры 130°C путем воздействия микроволнового излучения. После нагревания и перемешивания в течение 20 мин смесь охлаждали до комнатной температуры. Все летучие продукты удаляли в потоке азота и при нагревании. Сырой остаток суспендировали в MeOH и добавляли несколько капель трифторуксусной кислоты для протонирования молекул (образуется раствор). Смесь фильтровали и очищали с помощью обращеннофазовой ВЭЖХ (5-95% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O) с получением 5 мг желаемого продукта в виде соли ТФУ.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  8,83 (с, 1H), 8,67-8,09 (м, 4H), 2,67 (с, 3H), 2,18 (м, 5H), 1,34 (д,  $J=29,6$  Гц, 3H).

ЖХМС  $R_f=1,78$  мин, (M+1): 456,07.

## Общая схема 72



(a)  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ; (b)  $\text{NaOH}$ ; (c)  $\text{TMSCl}$ ,  $\text{MeOH}$ ; (d) метоксид натрия,  $\text{MeOH}$ ,  $150^\circ\text{C}$ ; (e) боргидрид натрия,  $\text{MeOH}$ ; (f) этил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-оксоацетат,  $\text{DEAD}$ ,  $\text{PPh}_3$ ,  $85^\circ\text{C}$ ; (g)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ; (h) трифторуксусная кислота,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1н.  $\text{HCl}$ /эфир; (i) 5-фтор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин,  $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ , ТГФ; (j) гидроксид лития, ТГФ; (k)  $\text{DPPA}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , пирролидин.

Получение 6-бромгексагидро-2Н-3,5-метаноциклопента[б]фуран-2-она (72a).

К раствору бицикло[2,2,1]гепт-5-ен-3-карбоновой кислоты (25,0 мл, 204,3 ммоль) в  $\text{NaHCO}_3$  (51,5 г, 612,9 ммоль) в воде добавляли по каплям бром (32,7 г, 204,3 ммоль) при температуре  $0^\circ\text{C}$ . Раствор перемешивали в течение 1 ч и экстрагировали с помощью эфира, органическую фазу тщательно промывали 1н. раствором  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{SO}_3$  и насыщенным соевым раствором и органическую фазу затем сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 30 г сырого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Получение 6-оксонорборнан-2-карбоновой кислоты (72b).

6-Бромгексагидро-2Н-3,5-метаноциклопента[б]фуран-2-он, 72a, (28,0 г, 129,0 ммоль) обрабатывали  $\text{NaOH}$  (258,0 мл 2 М раствора, 516,0 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (350 мл) в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь подкисляли с помощью концентрированной  $\text{HCl}$ , экстрагировали с помощью  $\text{Et}_2\text{O}$ . Органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-20%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  градиент) с получением 16 г 6-оксонорборнан-2-карбоновой кислоты.

Получение эндо метил 6-оксонорборнан-2-карбоксилата (72c) Раствор 6-оксонорборнан-2-карбоновой кислоты, 72b, (16,0 г, 103,8 ммоль) в метаноле (350,0 мл) обрабатывали  $\text{TMSCl}$  (42,04 г, 49,11 мл, 387,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали при пониженном давлении и сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (10%  $\text{EtOAc}$ /гексаны) с получением 12 г эндо метил 6-оксонорборнан-2-карбоксилата.

Получение экзо метил 6-оксонорборнан-2-карбоксилат (72d).

Эндо метил 6-оксонорборнан-2-карбоксилат, 72c, (3,5 г, 20,8 ммоль) нагревали в герметично закрытой пробирке в метоксиде натрия (2,1 мл 2 М раствора в метаноле, 4,2 ммоль) при температуре  $150^\circ\text{C}$  в течение 17 ч. Растворитель упаривали и сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (0-16%  $\text{EtOAc}$ /гексаны градиент) с получением 3,3 г исходного эндо метил 6-оксонорборнан-2-карбоксилата в качестве первой фракции (РМА окрашивание) и 4,0 г желаемого экзопродукта в качестве второго пятна. Выделенный исходный продукт вновь обрабатывали в тех же условиях для получения еще 1,0 г желаемого экзопродукта.

Получение метил 6-гидроксиноборборнан-2-карбоксилата (72e).

К раствору экзо метил 6-оксонорборнан-2-карбоксилата, 72d, (4,7 г, 27,9 ммоль) в  $\text{MeOH}$  (50 мл) добавляли боргидрид натрия (1,6 г, 41,9 ммоль) пятью частями при температуре  $0^\circ\text{C}$ . Анализ ТСХ показывал полностью завершенное преобразование через 2 ч. Для гашения реакции добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NH}_4\text{Cl}$ .  $\text{MeOH}$  упаривали при пониженном давлении и затем водную фазу экстрагировали с помощью  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-100%  $\text{EtOAc}$ /гексаны,  $R_f=0,5$  в 50%  $\text{EtOAc}$ /гексаны) с получением 3,96 г желаемого продукта.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,23-4,06 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 3,37 (с, 1H), 3,03 (дд,  $J=8,9$ , 5,5 Гц, 1H), 2,41 (д,  $J=3,9$  Гц, 1H), 2,13 (с, 1H), 1,93-1,69 (м, 2H), 1,63-1,42 (м, 1H), 1,34 (ддт,  $J=10,3$ , 3,2, 1,6 Гц, 1H), 1,20 (дд,  $J=10,4$ , 0,7 Гц, 1H), 0,77 (дт,  $J=12,6$ , 3,4 Гц, 1H).

Получение метил 6-(N-(трет-бутоксикарбонил)-2-этокси-2-оксоацетамидо)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилата (72f).

В холодный ( $0^\circ\text{C}$ ) раствор метил 6-гидроксинонборнан-2-карбоксилата, 72е, (3,2 г, 18,8 ммоль) в ТГФ (150 мл) добавляли этил 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-оксоацетат (4,9 г, 22,6 ммоль) и трифенилфосфан (5,9 г, 22,6 ммоль), затем по каплям добавляли диизопропил азодикарбоксилат (4,5 г, 22,6 ммоль). Реакционную смесь затем нагревали при  $85^\circ\text{C}$  и выдерживали при этой температуре в течение 2 дней. Растворитель упаривали при пониженном давлении и сырой продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/гексан, градиент) с получением 6 г метил 6-(N-(трет-бутоксикарбонил)-2-этокси-2-оксоацетамидо)бицикло[2,2,1]гептан-2-карбоксилата.

ЖХМС 392,34 (M+Na $^+$ ).

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,26 (кв,  $J=7,2$  Гц, 2H), 4,08 (дт,  $J=14,3$ , 7,2 Гц, 1H), 3,62 (д,  $J=2,1$  Гц, 3H), 2,72 (с, 1H), 2,42-2,26 (м, 2H), 2,08-1,80 (м, 2H), 1,80-1,51 (м, 3H), 1,45 (с, 9H), 1,38-1,25 (м, 3H).

Получение 6-(трет-бутоксикарбониламино)нонборнан-2-карбоновой кислоты (72g).

К раствору метил 6-[трет-бутоксикарбонил-(2-этокси-2-оксоацетил)амино]нонборнан-2-карбоксилата, 72f, (0,80 г, 2,17 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли NaOH (4,33 мл 2н. раствора, 8,66 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь разбавляли 0,5н HCl на льду и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 600 мг желаемого продукта, который использовали без дополнительной очистки.

Получение 6-аминобицикло[2,2,1]гептан-2-карбоновой кислоты (72h).

Раствор 6-(трет-бутоксикарбониламино)нонборнан-2-карбоновой кислоты, 72g, в дихлорметане (5 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (5 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель упаривали при пониженном давлении и полученный продукт растворяли в 2 мл ТФУ и добавляли при перемешивании 1н. HCl в растворе  $\text{Et}_2\text{O}$ . После перемешивания смесь в течение 0,5 ч образовавшийся осадок фильтровали и промывали сухим  $\text{Et}_2\text{O}$  с получением 6-аминобицикло[2,2,1]гептан-2-карбоновой кислоты.

Получение 6-(5-фтор-2-(5-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-иламино)-бицикло[2,2,1]гептан 2 карбоновой кислоты (72 j).

К раствору 5-фтор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(*p*-толилсульфонил)-пирроло[2,3-*b*]пиридина (0,187 г, 0,417 ммоль) и 6-аминобицикло-[2,2,1]гептан-2-карбоновой кислоты, 72h, (0,080 г, 0,417 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,291 мл, 1,670 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре  $80^\circ\text{C}$  в течение ночи. Добавляли водный LiOH (3 мл 2 М раствора, 6,000 ммоль) и смесь нагревали в течение еще 7 ч. Смесь разбавляли MeOH, нейтрализовали с помощью трифторуксусной кислоты, фильтровали и полученный фильтрат очищали с помощью препаративной хроматографии ВЭЖХ с получением 50 мг желаемого продукта.

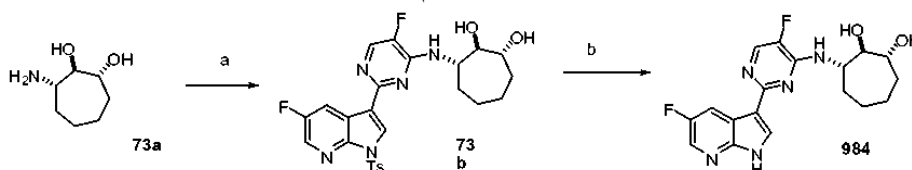
Получение N-[6-[[5-фтор-2-(5-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]нонборнан-2-ил]пирролидин-1-карбоксамида (1045).

К раствору 6-[[5-фтор-2-(5-фтор-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил]амино]нонборнан-2-карбоновой кислоты, 72j, (0,030 г, 0,078 ммоль) в ТГФ (0,375 мл) добавляли триэтиламин (0,032 мл, 0,234 ммоль) и (азидо(фенокси)фосфорил)оксибензол (0,018 мл, 0,085 ммоль). Реакционную смесь нагревали при  $95^\circ\text{C}$  в течение 2,5 ч, охлаждали до температуры  $5^\circ\text{C}$  и обрабатывали пирролидином (0,010 мл, 0,117 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 дней при комнатной температуре.

Реакционную смесь вводили напрямую в систему препаративной ВЭЖХ для очистки с получением продукта в виде рацемической смеси.

Отдельные энантиомеры получали разделением, используя хиральную SFC очистку с получением 5,7 мг желаемого продукта, а также 1,4 мг энантиомера.

#### Общая схема 73



(a)  $\text{Pr}_2\text{NEt}$ , ТГФ, кипячение с обратным холодильником; (b) 1н. LiOH, ТГФ/ $\text{H}_2\text{O}$ ,  $130^\circ\text{C}$ , микроволновое излучение.

Получение (1R,2R,3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогептан-1,2-диола (73b).

Аминодиол, 73а, был синтезирован в соответствии с описанным в литературе способом (JOC 2009, 74, 6735). Аминодиол (0,040 мг), диизопропилэтиламин (0,054 мл, 0,310 ммоль) и 5-фтор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин (0,139 г, 0,310 ммоль) в ТГФ кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Раствор концентрировали в вакууме и очищали путем хроматографии на силикагеле (0-100% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 43 мг желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,40 (кв, J=2,8 Гц, 2H), 8,22 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,08-7,94 (м, 3H), 7,20 (д, J=10,1 Гц, 3H), 5,26 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,21-3,99 (м, 1H), 3,84 (с, 1H), 3,75-3,57 (м, 1H), 3,43 (т, J=8,7 Гц, 1H), 2,73 (с, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,11-1,85 (м, 2H), 1,84-1,36 (м, 8H), 1,18 (с, 2H), 0,79 (дд, J=15,0, 6,8 Гц, 2H). ЖХМС (+H): m/z=530,29.

Получение (1R,2R,3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогептан-1,2-диола (984).

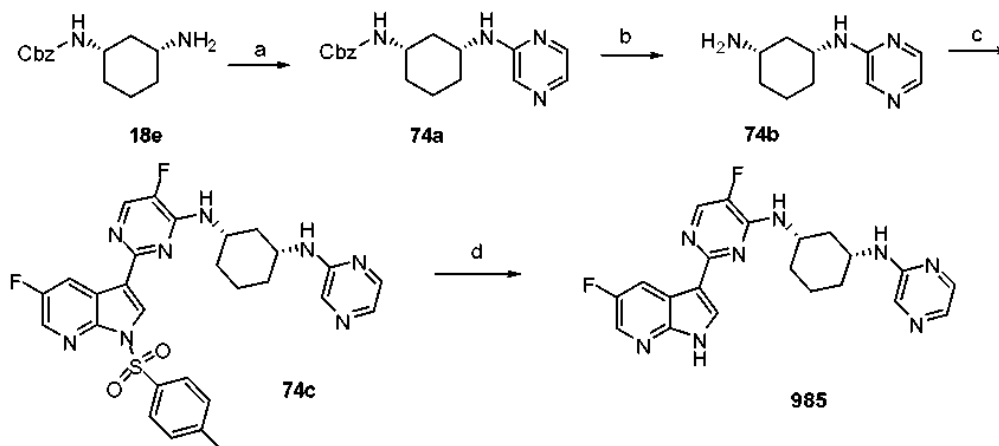
LiOH (0,5 мл 1н. раствора, 0,5 ммоль) добавляли к (1R,2R,3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогептан-1,2-диолу, 73а, в ТГФ (3 мл). Реакционную смесь нагревали воздействием микроволнового излучения при 130°C в течение 40 мин. В смесь добавляли HCl (0,5 мл 1,25н раствора в MeOH) и MeOH. Раствор очищали с помощью препаративной ВЭЖХ (MeCN/H<sub>2</sub>O 10-70%) с получением желаемого продукта в виде соли ТФУ. Нейтрализация и повторное подкисление хлористым водородом (1н. в MeOH) давали желаемый продукт (28 мг) в виде твердого вещества белого цвета (HCl соль).

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,52 (с, 1H), 8,48 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,62-4,35 (м, 1H), 3,65 (м, 2H), 2,11-1,43 (м, 8H);

<sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, MeOD) δ -137,38 - -137,51 (м, 1H), -156,06 (д, J=5,6 Гц, 1H);

ЖХМС (+H): m/z=376,28.

#### Общая схема 74



(a) CuI, 2-(2-метилпропаноил)циклогексанон, ДМФ; (b) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH; (c) 5-фтор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-б]пиридин; (d) 1н. LiOH, ТГФ/H<sub>2</sub>O, 130°C микроволновое излучение.

Получение бензил ((1S,3R)-3-(пиазин-2-иламино)циклогексил)карбамата (74а).

Суспензию CuI (0,006 г, 0,030 ммоль), бензил N-[(1S,3R)-3-аминоциклогексил]карбамата, 18е, (0,075 г, 0,302 ммоль) и карбоната цезия (0,197 г, 0,604 ммоль) в ДМФ вакуумировали и насыщали азотом несколько раз. Затем добавляли 2-йодпиазин (0,036 мл, 0,362 ммоль) и 2-(2-метилпропаноил)циклогексанон (0,020 мл г, 0,121 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу отделяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) с получением 40 мг желаемого продукта в виде твердого продукта желтого цвета.

Получение (1S,3R)-N<sup>1</sup>-(пиазин-2-ил)циклогексан-1,3-диамина (74b).

К раствору бензил N-[(1S,3R)-3-(пиазин-2-иламино)циклогексил]карбамата, 74а, (0,040 г, 0,123 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 10% Pd/C (0,043 г, 0,040 ммоль) и полученную суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч до тех пор, пока анализ ЖХМС не показывал завершение реакции. Раствор фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме, что давало твердый продукт желтого цвета, который использовали без дополнительной очистки.

Получение (1S,3R)-N<sup>1</sup>-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)-N3-(пиазин-2-ил)циклогексан-1,3-диамина (74с).

Раствор (1R,3S)-N<sup>1</sup>-пиазин-2-илциклогексан-1,3-диамина, 74b, диизопропилэтиламина (0,30 ммоль) и 5-хлор-3-(5-фтор-4-метилсульфинилпиримидин-2-ил)-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-

b]пиридина (0,06 г, 0,13 ммоль) в ТГФ (3 мл) кипятили с обратным холодильником в течение ночи. Смесь затем концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле (0-20% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> градиент) с получением 39 мг желаемого продукта.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,91-8,72 (м, 1H), 8,50 (д, J=11,8 Гц, 1H), 8,38 (т, J=7,5 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=14,8, 5,9 Гц, 3H), 7,88 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,62 (т, J=6,8 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=16,6, 7,1 Гц, 3H), 5,91 (с, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,98 (т, J=11,3 Гц, 1H), 2,59 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,34-2,09 (м, 2H), 1,99 (д, J=14,0 Гц, 1H), 1,72 (дд, J=26,6, 13,1 Гц, 1H), 1,48-1,08 (м, 4H).

ЖХМС (+H): m/z=593,25.

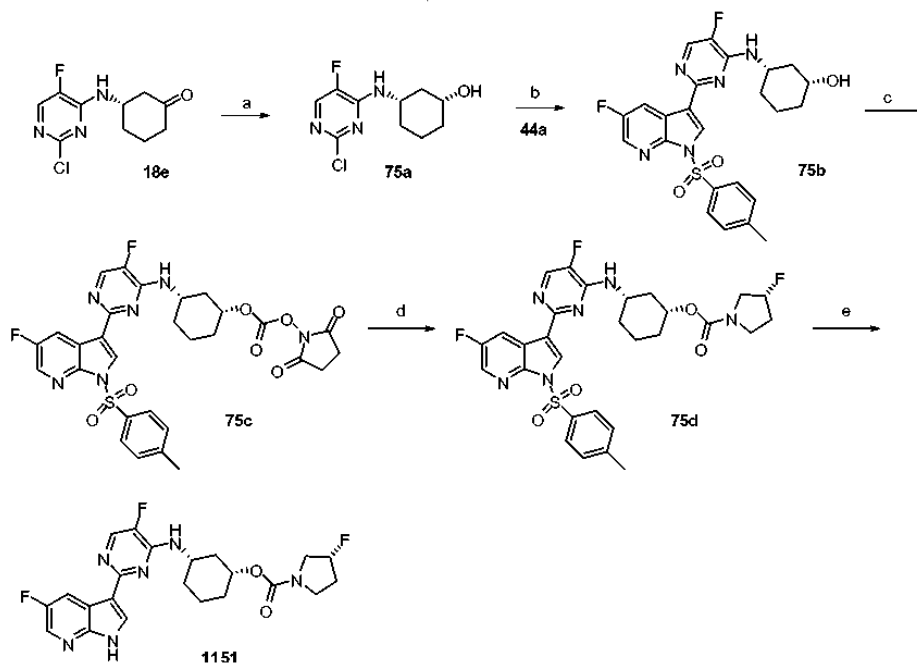
Получение (1S,3R)-N<sup>1</sup>-(5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)-N3-(пиазин-2-ил)циклогексан-1,3-диамина (985).

LiOH (0,3 мл 1н. раствора, 0,3 ммоль) добавляли к раствору (1S,3R)-N<sup>1</sup>-(5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)-N3-(пиазин-2-ил)циклогексан-1,3-диамина, 74с, (35 мг) в ТГФ (3 мл) и реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при температуре 130°C в течение 40 мин. Добавляли раствор HCl (0,5 мл 1,25н в MeOH) и полученный раствор очищали с помощью ВЭЖХ Гильсона (Gilson) (MeCN/H<sub>2</sub>O 10-70% за 8 мин) с получением чистого продукта, соли ТФУ. Нейтрализация и повторное подкисление хлористым водородом (1,25н. в MeOH) давали 23 мг HCl соли желаемого продукта в виде твердого вещества светло-желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,36 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 4,51 (м, J=11,8 Гц, 1H), 4,16-3,92 (м, 1H), 2,35-2,14 (м, 2H), 2,09 (м, J=13,8 Гц, 1H), 1,63 (д, J=11,8 Гц, 4H); <sup>19</sup>F ЯМР (282 МГц, MeOD) δ -155,25 (с, 1H).

ЖХМС (+H): m/z=439,24.

#### Общая схема 75



(a) NaBH<sub>4</sub>, MeOH; (b) 5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, 2-Ме-ТГФ, вода, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, XPhos, трис-(дибензилиденацетон)дипалладий, кипячение с обратным холодильником; (с) бис-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат, <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>3</sub>CN; (d) (3R)-3-фторпирролидин, <sup>i</sup>Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>3</sub>CN; (e) 2н. LiOH, ТГФ.

Получение (1R, 3S)-3-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)циклогексан-1,3-диола (75a).

Смешивали (3S)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанон, 18е, (1,05 г, 4,31 ммоль) в MeOH (20 мл) и дихлорметан (10 мл) и охлаждали до температуры -78°C, используя внешнюю баню сухой лед/ацетон и контролируя с помощью внутреннего термометра. Через 30 мин одной порцией добавляли NaBH<sub>4</sub> (0,16 г, 4,31 ммоль) и продолжали перемешивание (небольшое выделение тепла) и затем охлаждали опять до температуры -78°C. Протекание реакции отслеживали с помощью ВЭЖХ по расходованию исходного продукта и давали нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли насыщенным соевым раствором и EtOAc. Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с получением 1,0 г бесцветного пенообразного твердого вещества: метод ЖХМС m201:10-90 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, модификатор муравьиной кислоты, 5 мин, (C18); R<sub>t</sub>=2,08 мин, MH<sup>+</sup>= 246,21.

Получение (1R,3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогексанола (75b).

K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2,59 г, 12,21 ммоль) в воде (6 мл) и 2-Ме-ТГФ (20 мл) продували током азота в течение 30 мин. Добавляли (1R,3S)-3-[(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино]циклогексанол, 75а, (1,00 г, 4,07 ммоль) и 5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, 44а, (2,03 г, 4,88 ммоль) и затем продували азотом в течение еще 15 мин. Реакционную смесь затем нагревали при 70°C и затем в атмосфере азота добавляли трис-(дибензилиденацетон)дипалладий (0,07 г, 0,08 ммоль) и X-Phos (0,14 г, 0,28 ммоль). (Внимание! цвет изменялся от пурпурного до защитно-зеленого). Реакционную смесь нагревали при кипячении в течение 1 ч и 20 мин. Реакционную смесь медленно охлаждали до комнатной температуры в течение ночи. Смесь обрабатывали 100 мл насыщенного солевого раствора и 100 мл этилацетата и два слоя разделяли. Водную фазу вновь экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединяли органические слои и пропускали через слой флоризила, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, декантировали и удаляли растворитель путем упаривания на роторе с получением сырого продукта, который затем очищали путем хроматографии на силикагеле (25-50% EtOAc/гексаны) с получением желаемого вещества.

2,5-Диоксопирролидин-1-ил ((1S,3R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогексил)карбонат (75с).

К раствору (1R,3S)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогексанола, 75b, (0,50 г, 1,00 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (1,40 мл, 10,01 ммоль) добавляли бис-(2,5-диоксопирролидин-1-ил)карбонат (1,28 г, 5,01 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь использовали как таковую в следующей реакции. Используя ЖХМС метод m201:10-90 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O, муравьиной кислоты модификатор, 5 мин, (C18); R<sub>t</sub>=3,73 мин, MH<sup>+</sup> = 641,43 (сильный).

Получение (R)-(1S,3R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогексил 3-фторпирролидин-1-карбоксилата (75d).

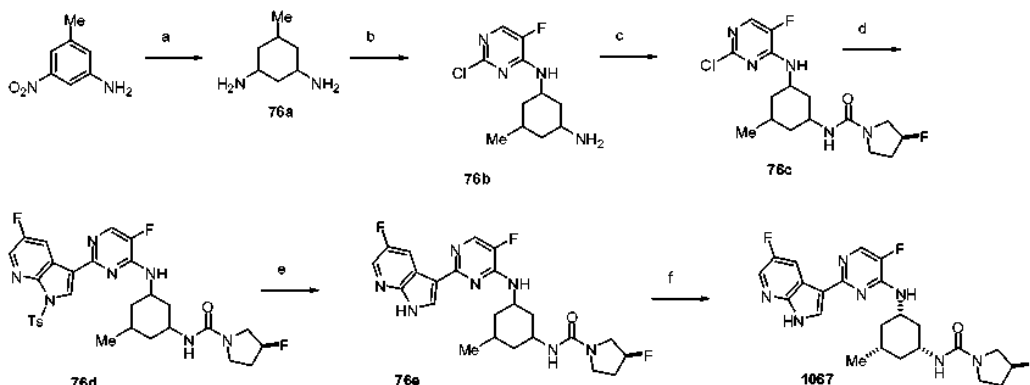
К (2,5-диоксопирролидин-1-ил) [(1R,3S)-3-[[5-фтор-2-[5-фтор-1-(п-толилсульфонил)пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил]пиримидин-4-ил]амино]циклогексил)карбонату, 75с, (0,125 г, 0,195 ммоль), растворенному в ацетонитриле, добавляли (3R)-3-фторпирролидин (0,445 г, 4,991 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Протекание реакции отслеживали с помощью ВЭЖХ до отсутствия исходного продукта. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и использовали в последующей реакции без дополнительной очистки.

Получение (S)-(1S,3R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогексил 3-фторпирролидин-1-карбоксилата (1151).

К раствору сырого (R)-(1S,3R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)циклогексил 3-фторпирролидин-1-карбоксилата, 75d, (0,119 г, 0,019 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли 5 мл 2н. LiOH (10 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 50°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (2×10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью полупрепаративной ВЭЖХ, 10-70% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O; три прогона; гомогенные фракции объединяли и растворитель удаляли в потоке азота и затем удаляли остатки растворителя на роторном испарителе с получением 74 мг желаемого продукта.

ЖХМС R<sub>t</sub>=2,15 мин, (M+H): 461,51.

#### Общая схема 76



(a) Rh/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, 100°C, 105 атм H<sub>2</sub>, 19 ч; (b) 2,4-дихлор-5-фторпиримидин, IPA, MeCN, комнатная температура; (c) CDI, <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt, (S)-3-фторпирролидин, ТГФ, R<sub>t</sub>, 2 дня; (d) 5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин, MeТГФ, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, X-Phos, Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub>, H<sub>2</sub>O, микроволновое излучение, 120°C, 20 мин; (e) 25% NaOMe в MeOH, R<sub>t</sub>, 30 мин; (f) SFC разделение.

Получение 5-метилциклогексан-1,3-диамина (76а).

3-Метил-5-нитроанилин (10,0 г, 65,7 ммоль) добавляли в воду (146 мл) и обрабатывали 6н HCl (22,5 мл, 135,0 ммоль) и 5%-ным родием на алюминии (1,9 г, 0,9 ммоль). Смесь помещали под давлением в 105 атм водорода и нагревали при 100°C в течение 19 ч. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит и концентрировали досуха с получением дигидрохлорида 5-метилциклогексан-1,3-диамина (12,9 г, 64,5 ммоль) в виде рацемической смеси. Соль (6,5 г, 32,5 ммоль) растворяли в изопропиловом спирте (100 мл) и ацетонитриле (100 мл) и обрабатывали карбонатом калия (25,2 г, 182,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, фильтровали через целит и концентрировали в вакууме с получением 2,2 г 5-метилциклогексан-1,3-диамина в виде рацемического масла коричневого цвета.

ЖХМС  $R_t=0,41$  мин, (M+1): 128,9.

Получение N<sup>1</sup>-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5-метилциклогексан-1,3-диамина (76b).

К раствору 5-метилциклогексан-1,3-диамина, 76а, (2,2 г, 17,2 ммоль) в изопропиловом спирте (40 мл) и ацетонитриле (40 мл) добавляли 2,4-дихлор-5-фторпиримидин (1,4 г, 8,6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали досуха и очищали на силикагеле, элюируя смесью 1-20% метанол/дихлорметан, с получением 0,6 г рацемического N<sup>1</sup>-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5-метилциклогексан-1,3-диамина.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, MeOD)  $\delta$  7,85 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,07 (ддд, J=11,9, 7,9, 4,1 Гц, 1H), 3,54 (квд, J=11,3, 4,2 Гц, 1H), 2,82 (тт, J=11,4, 3,7 Гц, 1H), 2,16 (дд, J=15,0, 13,0 Гц, 1H), 1,89 (т, J=13,4 Гц, 2H), 1,50 (дд, J=76,0, 21,9 Гц, 2H), 1,10 (дт, J=17,9, 9,0 Гц, 1H), 0,99 (дд, J=8,5, 5,0 Гц, 3H), 0,81 (ддд, J=23,8, 12,0, 8,2 Гц, 1H); ЖХМС  $R_t=1,24$  мин, (M+1): 259,1.

Получение (3S)-N-(3-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-5-метилциклогексил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамида (76с).

К раствору N<sup>1</sup>-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-5-метилциклогексан-1,3-диамина, 76b, (0,14 г, 0,54 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) добавляли карбонилдиимидазол (0,10 г, 0,60 ммоль) и <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt (0,28 мл, 1,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при комнатной температуре и обрабатывали гидрохлоридом (S)-3-фторпирролидина (0,07 г, 0,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней и затем концентрировали досуха с получением 202 мг (3S)-N-(3-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-5-метилциклогексил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамида, который использовали без очистки.

ЖХМС  $R_t=2,46$  мин, (M+1): 374,2, (M-1): 372.

Получение (3S)-3-фтор-N-(3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метилциклогексил)пирролидин-1-карбоксамида (76d).

К раствору (3S)-N-(3-((2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-5-метилциклогексил)-3-фторпирролидин-1-карбоксамида, 76с, (0,101 г, 0,270 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (4 мл) добавляли фосфат калия (0,090 г, 0,950 ммоль) в воде (1,2 мл), x-phos (0,027 г, 0,057 ммоль) и Pd<sub>2</sub>dba<sub>3</sub> (0,015 г, 0,016 ммоль). Реакционную смесь нагревали в условиях микроволнового излучения при температуре 120°C в течение 20 мин и органическую фазу фильтровали через слой флоризила и фильтрат концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали на силикагеле, элюируя EtOAc, с получением 127 мг рацемического (3S)-3-фтор-N-(3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метилциклогексил)пирролидин-1-карбоксамида.

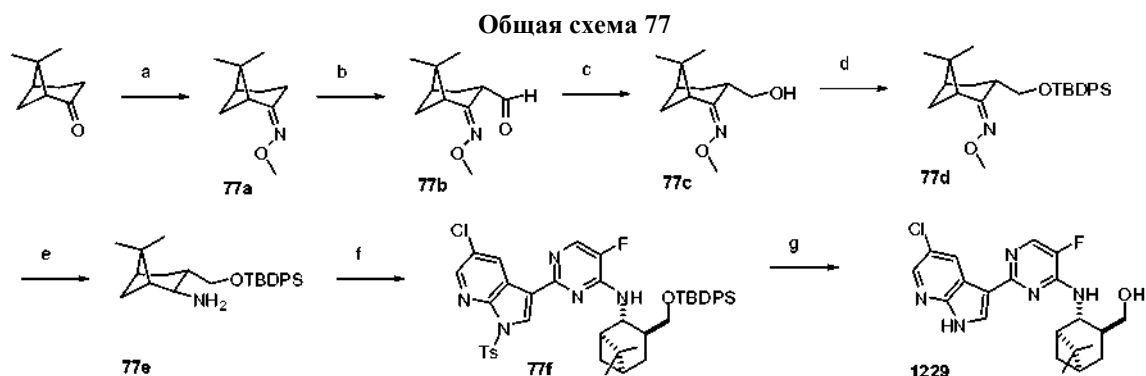
ЖХМС  $R_t=3,58$  мин, (M+1): 628,3, (M-1): 626.

Получение (S)-3-фтор-N-((1R,3S,5R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метилциклогексил)пирролидин-1-карбоксамида (76е).

К раствору (3S)-3-фтор-N-(3-((5-фтор-2-(5-фтор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метилциклогексил)пирролидин-1-карбоксамида, 76d, (0,090 г, 0,143 ммоль) в MeOH (2,5 мл) добавляли 25%-ный метоксид натрия в метаноле (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl. Метанол удаляли в вакууме и остаток экстрагировали с помощью EtOAc и воды. Органические фракции сушили над сульфатом натрия и концентрировали досуха. Полученный сырой рацемат очищали путем разделения SFC на хиральной колонке. Продукт второго пика концентрировали в вакууме с получением 32 мг энантимерно чистого (S)-3-фтор-N-((1R,3S,5R)-3-((5-фтор-2-(5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)амино)-5-метилциклогексил)пирролидин-1-карбоксамида в виде твердого вещества белого цвета.

ЖХМС  $R_t=1,89$  мин, (M+1): 474,2, (M-1): 472,4; SFC  $R_t=3,2$  мин, 15% MeOH @ 5 мл/мин на ODH (4,6×100), 100 бар, 35°C, 220 нм.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO)  $\delta$  12,26 (с, 1H), 8,41 (дд, J=9,9, 2,8 Гц, 1H), 8,32-8,18 (м, 2H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,02 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,28 (д, J=53,6 Гц, 1H), 4,35-4,00 (м, 1H), 3,81-3,09 (м, 12H), 2,24-1,77 (м, J=41,2, 26,1, 10,6 Гц, 4H), 1,74-1,51 (м, 1H), 1,51-1,22 (м, 1H), 1,14-0,70 (м, 4H).



(a) (R)-Нопинон, О-метилгидроксиламин гидрохлорид, пиридин, EtOH; (b) n-BuLi, ТГФ, -78°C, этилформиат; (c) NaBH<sub>4</sub>, MeOH; (d) TBDPSCl, имидазол, ДМФ; (e) ВН<sub>3</sub>-ТГФ, ТГФ, 75°C; (f) 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин, <sup>1</sup>Pr<sub>2</sub>NEt, 75°C; (g) HCl, диоксан.

Получение О-метилоксима (1R,5S)-6,6-диметилбicyclo[3,1,1]гептан-2-она (77a).

К раствору (1S,5R)-6,6-диметилнорпинан-2-она (3,09 г, 22,35 ммоль) в этаноле (70 мл) добавляли гидрохлорид О-метилгидроксиламина (2,05 г, 24,59 ммоль) и пиридин (1,29 мл, 15,92 ммоль). Реакционную смесь нагревали при температуре 80°C в течение 4 ч. Удаляли растворитель при пониженном давлении. Разбавляли остаток 1н. HCl и дважды экстрагировали эфиром. Объединенные органические фазы промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали, концентрировали в вакууме с получением 3,36 г бесцветного масла (смесь изомеров оксима), которое использовали без дополнительной очистки.

Получение (1R,3S,5R)-2-(метоксиимино)-6,6-диметилбicyclo[3,1,1]гептан-3-карбальдегида (77b).

В холодный (-78°C) раствор О-метилоксима (1R,5S)-6,6-диметилбicyclo[3,1,1]гептан-2-она, 77a, (1,27 г, 7,59 ммоль) в ТГФ (33 мл) добавляли по каплям раствор н-бутиллития (3,34 мл 2,5 М раствора в гексане, 8,35 ммоль). После перемешивания смеси 20 мин при температуре -78°C добавляли по каплям этилформиат (0,61 мл, 7,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 3 ч и затем гасили выливанием в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub>. Смесь экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-20% EtOAc/гексаны, градиент) с получением 810 мг масла желтого цвета.

ЖХМС R<sub>t</sub>=3,54 (M+H) 196,28.

Получение О-метилоксима (1R,3S,5R)-3-(гидроксиметил)-6,6-диметилбicyclo[3,1,1]гептан-2-она (77c).

К раствору (1R,3S,5R)-2-(метоксиимино)-6,6-диметилбicyclo[3,1,1]гептан-3-карбальдегида, 77b, (0,70 г, 3,58 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли боргидрид натрия (0,16 г, 4,30 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали с помощью EtOAc. Органическую фазу сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-50% EtOAc/гексаны, градиент) с получением 330 мг желаемого спирта в виде смеси изомеров оксима.

Получение О-метилоксима (1R,3S,5R)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6,6-диметилбicyclo[3,1,1]гептан-2-она (77d).

К раствору О-метилоксима (1R,3S,5R)-3-(гидроксиметил)-6,6-диметилбicyclo[3,1,1]гептан-2-она, 77c, (0,32 г, 1,60 ммоль) в ДМФ (6 мл) добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (0,55 г, 2,00 ммоль) и имидазол (0,22 г, 3,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl и два раза экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы дважды промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-15% EtOAc/гексаны градиент) с получением 200 мг одного изомера оксима и 197 мг второго изомера оксима.

Получение (1R,3S,5R)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6,6-диметилбicyclo[3,1,1]гептан-2-амин (77e).

К раствору О-метилоксима (1R,3S,5R)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6,6-диметилбicyclo[3,1,1]гептан-2-она, 77d, (0,20 г, 0,46 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли боран-ТГФ (1,38 мл 1 М раствора, 1,38 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли 1н. NaOH (50 мл) и дважды экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы сушили (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 178 мг бесцветного масла, которое использовали без дополнительной очистки.

ЖХМС  $R_f=2,53$  (M+H) 408,54.

Получение N-((1R,2S,3S,5R)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6,6-диметилбицикло[3,1,1]гептан-2-ил)-2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин (77f).

К раствору (1R,3S,5R)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6,6-диметилбицикло[3,1,1]гептан-2-амин, 77e, (0,20 г, 0,46 ммоль) и 5-хлор-3-(5-фтор-4-(метилсульфинил)пиримидин-2-ил)-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (0,14 г, 0,30 ммоль) в ДМФ (1,5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,11 мл, 0,61 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 75°C в течение 18 ч. Смесь разбавляли насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  и два раза экстрагировали  $\text{EtOAc}$ . Объединенные органические фазы дважды промывали насыщенным соевым раствором, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (0-5%  $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , градиент) с получением 78 мг желаемого продукта.

Получение ((1R,2S,3S,5R)-2-((2-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)амино)-6,6-диметилбицикло[3,1,1]гептан-3-ил)метанола (1229).

К раствору N-((1R,2S,3S,5R)-3-(((трет-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6,6-диметилбицикло[3,1,1]гептан-2-ил)-2-(5-хлор-1-тозил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-5-фторпиримидин-4-амин, 77f, (0,037 г, 0,046 ммоль) в ацетонитриле (1,1 мл) добавляли  $\text{HCl}$  (0,221 мл 4 М раствора в диоксане, 0,883 ммоль). Смесь нагревали при 70°C в течение 18 ч, в процессе чего образовывался осадок. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и растирали три раза в  $\text{CH}_3\text{CN}$  с получением 4 мг желаемого продукта в виде твердого вещества белого цвета.

$^1\text{H}$  ЯМР (300,0 МГц,  $\text{MeOD}$ )  $\delta$  8,72-8,64 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32 (д,  $J=2,3$  Гц, 1H), 8,21 (д,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,71 (д,  $J=6,3$  Гц, 1H), 3,67-3,57 (м, 2H), 2,33-2,26 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,78-1,70 (м, 1H), 1,28-1,25 (м, 7H) и 1,19 (с, 3H) м.д.

ЖХМС  $R_f=3,13$  (M+H) 416,42.

Противовирусный анализ гриппа.

Противовирусное исследование выполняли, применяя два основанных на клетках метода исследования.

Для стандартного метода исследования цитопатического эффекта (CPE) использовали 384-луночную модификацию титрационного микропланшета, подобно описанному в Noah, et al. (Antiviral Res. 73:50-60, 2006). Вкратце, клетки MDCK инкубировали с исследуемыми соединениями и вирусом гриппа (A/PR/8/34), при низкой множественности инфекции (приблизительно  $\text{MOI}=0,005$ ), в течение 72 ч при 37°C и определяли жизнеспособность клеток, используя регистрацию АТФ (CellTiter Glo, Promega Inc.). Контрольные лунки, содержащие клетки и вирус, показывают некроз клеток, в то время как лунки, содержащие клетки, вирус и активное противовирусное средство, показывают клеточное выживание (клеточная защита). Определяли различные концентрации исследуемых соединений, в четырех экземплярах, например, во всем диапазоне от приблизительно 20 мкМ до 1 нМ. Строили кривую "доза-эффект", используя стандартные методы построения эмпирической кривой по 4 параметрам, и концентрацию исследуемого соединения, дающую 50%-ную клеточную защиту, или клеточное выживание, эквивалентное 50% неинфицированных лунок, выражали в виде показателя  $\text{IC}_{50}$ .

Второе противовирусное исследование, основанное на клетках, было разработано на зависимости от размножения вирус-специфичных РНК молекул в инфицированных клетках, с уровнями РНК, непосредственно измеряемыми, используя метод разветвленной ДНК-гибридизации (bDNA, метод гибридации (Wagaman et al., J. Virol Meth, 105:105-114, 2002). В этом исследовании клетки сначала инфицировали в лунках 96-луночного титрационного микропланшета, вирус оставляли реплицироваться в инфицированных клетках и распространяться в дополнительные клетки, затем клетки лизировали и определяли содержащие РНК вирусы. Это исследование останавливают раньше, чем исследование CPE, обычно через 18-36 ч, в то время как все клетки-мишени все еще жизнеспособны. Вирусную РНК количественно анализируют путем гибридации лизата из лунок со специфическими олигонуклеотидными зондами, покрывающими поверхность лунок планшета для исследований, с последующим усилением сигнала путем гибридации с дополнительными зондами, связанными с репортерным ферментом, в соответствии с инструкциями производителя (Quantigene 1.0, Panomics, Inc.). Минус-цепь РНК вируса анализировали, используя зонды, полученные для консенсусного гена гемагглютинации типа А. Контрольные лунки, содержащие клетки и вирусы, использовали для определения 100% уровня вирусной репликации и анализировали кривые доза-эффект для противовирусных исследуемых соединений, используя методы построения эмпирической кривой по 4 параметрам. Концентрацию исследуемого соединения, полученную при уровнях вирусной РНК, составляющей 50% в контрольных лунках, выражали в виде показателя  $\text{EC}_{50}$ .

Методы исследования вирусных и клеточных культур: клетки Madin-Darby Canine Kidney (CCL-34 American Type Culture Collection) поддерживали в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM) с добавлением 2 мМ L-глутамин, 1000 Ед/мл пенициллина, 1000 мкг/мл стрептомицина, 10 мМ HEPES и 10% бычьего сывороточного альбумина. Для CPE исследования в день перед анализом клетки суспендировали с помощью трипсинизации и при концентрации 10000 клеток на лунку распределяли в лунки 384-луночного планшета в 50 мкл. В день исследования прилипающие клетки промывали тремя вариантами DMEM, содержащими 1 мкг/мл TPCK-обработанного трипсина, без эмбриональной бычьей

сыворотки. Исследование начинали добавлением 30 TCID<sub>50</sub> вируса и исследуемого соединения, в среде, содержащей 1 мкг/мл ТРСК-обработанного трипсина, в конечном объеме, составляющем 50 мкл. Планшеты инкубировали в течение 72 ч при 37°C в увлажненной атмосфере 5% CO<sub>2</sub>. Альтернативно, клетки выращивали в DMEM + эмбриональная бычья сыворотка, как указано выше, но в день исследования они были трипсинизированы, промыты 2 раза и суспендированы в клеточной лишенной сыворотки среде EX-Cell MDCK (SAFC Biosciences, Lenexa, KS) и помещали в лунки при концентрации 20000 клеток на лунку. Затем после 5 ч инкубации эти лунки использовали для исследования без потребности промывания.

Вирус гриппа, штамм A/PR/8/34 (адаптированный к тканевой культуре), получали из ATCC (VR-1469). Low-passage virus stocks получали в клетках MDCK, используя стандартные способы (WHO Manual on Animal Influenza Diagnosis and Surveillance, 2002), и выполняли измерения TCID<sub>50</sub>, тестируя последовательные растворения на клетках MDCK в формате CPE исследования с применением 384-луночного планшета, как описано выше, и вычисляя конечные данные, используя метод Карбера.

Средние значения IC<sub>50</sub> (среднее от всех) для некоторых конкретных соединений сведены в табл. 1-5:

A: IC<sub>50</sub> (среднее от всех) <5 мкМ;

B: 5 мкМ ≤ IC<sub>50</sub> (среднее от всех) ≤ 20 мкМ;

C: IC<sub>50</sub> (среднее от всех) >10 мкМ;

D: IC<sub>50</sub> (среднее от всех) >20 мкМ;

E: IC<sub>50</sub> (среднее от всех) >3,3 мкМ.

Средние значения IC<sub>50</sub> (среднее от всех) для некоторых соединений также сведены в табл. 1-5:

A: EC<sub>50</sub> (среднее от всех) <5 мкМ;

B: 5 мкМ ≤ EC<sub>50</sub> (среднее от всех) ≤ 10 мкМ;

C: EC<sub>50</sub> (среднее от всех) >3,3 мкМ;

D: EC<sub>50</sub> (среднее от всех) >10 мкМ.

Как видно из табл. 1-5, множество соединений по изобретению показывают положительный эффект в отношении выживаемости клеток, инфицированных A/PR/8/34, и эффект подавления репликации вируса гриппа A/PR/8/34. Типичными значениями IC<sub>50</sub> и EC<sub>50</sub> являются следующие:

соединение 428 имело значение IC<sub>50</sub>, равное 0,03 мкМ;

соединение 895 имело значение IC<sub>50</sub>, равное 0,0008 мкМ, и значение EC<sub>50</sub>, равное 0,001 мкМ;

соединение 833 имело значение IC<sub>50</sub>, равное 5,6 мкМ, и EC<sub>50</sub>, равное 3,5 мкМ.

Таблица 1

IC<sub>50</sub>, EC<sub>50</sub>, ЯМР и ЖХМС данные для соединений фиг. 3

Соед. №	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	ЖХМС_ Плюс	ЖХМС_ RT	ЯМР
1		A	411,38	2,69	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18-8,16 (м, 2H), 7,37 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,33 (т, J=4,4 Гц, 0,25H), 6,15 (т, J=4,3 Гц, 0,5H), 5,96 (т, J=4,3 Гц, 0,25H), 4,22 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,13 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,88 (м, 1H), 2,81 (ддд, J=15,5, 4,2, 4,2 Гц, 2H), 2,30-2,20 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 1,72-1,61 (м, 2H) и 1,49-1,36 (м, 1H) м.д.
2			475	3,58	1H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD): 1,1-1,3 (3H, м), 1,40-1,50 (3H, м), 1,55-2,10 (4H, м), 2,40-2,45 (1H, м), 3,3-3,5 (2H, м), 3,75-4,10 (4H, м), 5,4-5,5 (1H, м), 8,05-8,20 (3H, м), 8,70-8,80 (1H, м)
3			446,14	2,96	1H ЯМР (ДМСО): 1,39 (4H, м), 1,542 (1H, м), 1,74 (2H, м), 2,33 (1H, м), 2,61 (1H, м), 2,88 (1H, м), 4,18 (1H, м), 4,37 (1H, м), 5,21 (1H, м), 6,84 (2H, д), 7,33 (2H, д), 7,60 (2H, м), 8,23 (3H, м), 8,63 (1H, д), 12,33 (1H, с)
4	D		327	1,2	500 МГц, MeOD-d4: 8,83 (дд, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,42 (дд, 1H), 8,32 (д, 1H), 7,65 (д, 2H), 7,42 (дд, 1H), 7,18 (д, 2H), 4,55 (м, 1H), 3,4 (м, 1H), 2,3 (с, 3H), 2,2 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,5 (м, 4H)
5			385,3	1,74	
6			401,3	1,68	
7	D		371,1	1,63	
8			421,1	1,82	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 12,98 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,21 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,65 (д, J=6,7 Гц, 1H), 3,81-3,43 (м, 4H), 2,36 (т, J=1,8 Гц, 1H), 2,19 (д, J=10,1 Гц, 1H), 1,62 (с, 6H), 0,00 (TMS)

9			403,1	1,69	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 13,01 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 8,85 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,18 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 5,29-5,05 (м, 1H), 3,86-3,16 (м, 4H), 1,65 (д, J=10,6 Гц, 2H), 1,60 (с, 6H), 0,00 (TMS)
10			403,1	1,74	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) 12,99 (д, J=6,1 Гц, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,18 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,65 (с, 1H), 5,29-5,05 (м, 1H), 3,87-3,15 (м, 4H), 1,64 (д, J=10,8 Гц, 2H), 1,59 (с, 6H), 0,00 (TMS)
11	A	A	362,2	1,8	
12	D		376,2	1,9	
13	A		362,2	1,8	
14	B	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,80 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,46 (ушир.д, J=6,4 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 4,82 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,27 (квинтет, J=6,4 Гц, 1H), 4,14 (квинтет, J=5,6 Гц, 1H), 2,20-2,10 (м, 1H), 1,94-1,77 (м, 1H), 1,77-1,70 (м, 2H), 1,65-1,50 (м, 2H)
15	B	A	461,3	2,68	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) 12,32 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,15 (м, 1H), 7,75 (д, J=5,3 Гц, 1H), 3,89 (с, 1H), 3,69 (с, 1H), 3,53-3,45 (м, 2H), 3,45 (с, 1H), 2,89-2,49 (м, 2H), 1,90-1,68 (м, 3H), 1,28 (м, 2H), 1,28 (с, 9H)
16	D	A	461,3	2,63	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d6) 12,31 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20-8,15 (м, 2H), 7,74 (д, J=5,9 Гц, 1H), 3,88 (д, J=3,8 Гц, 2H), 3,71 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,53-3,35 (м, 3H), 2,86 (т, J=10,4 Гц, 1H), 1,90 (с, 2H), 1,68 (д, J=9,1 Гц, 1H), 1,41 (с, 2H), 1,28 (с, 9H)
17	B	A	445,3	3,1	
18	B	A	443,3	2,9	
19	D		503,4	2,8	
20	B		460,4	3	
21	A	A	451,3	2,9	

22	A	A	486,3	2,9	
23	A	A	419,3	2,8	
24	D		463,2	2,8	
25	A	A	490,3	2,6	
26	A	A	476,3	2,5	
27	A	A	446,4	2,7	
28	D	A	461,4	3,3	
29	B		418,3	2,4	
30	B	A	457,3	3,1	
31	A	A	411,2	2,22	{400 МГц, ДМСО-d6): 12,73 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,65 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,37 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,03-7,89 (м, 4H, добавление D <sub>2</sub> O изменяет до д, J=7,6 Гц, 1H), 4,03-3,98 (м, 1H), 3,60-3,50 (м, 1H), 2,18-1,95 (м, 2H), 1,77-1,23 (м, 6H)
32	A	A	417,4	2,6	
33	A	A	433,3	3	
34	A		431,4	2,8	
35	D		447,4	3,2	
36	A	A	439,3	2,7	
37	A	A	403,3	2,4	
38	A	A	457,4	3,1	
39	A	A	444,4	2,6	
40	D		481,3	2,5	
41	A	A	429,3	2,7	
42	D		459,3	3,1	
43	D		460,3	2,4	
44	A	A	471,3	2,8	
45	A	A	433,3	2,4	
46	D		446,3	2,5	
47	A	A	480,3	2,4	
48	D		471,3	2,4	
49	A	A	429,3	2,7	
50	D		469,3	2,3	
51	A	A	472,9	1,7	
52	A	A	441,3	1,9	
53	B		475,3	1,8	
54	B		477,3	1,7	
55	A	A	501,3	2,5	
56	A	A	479,3	2,9	
57	A	A	443,3	2,8	
58	A		483,3	2,9	
59	A	A	429,3	2,7	
60	A	A	527	3,2	
61	A	A	465,3	2,8	

62	A	A	531,3	3,1	
63	D		539,3	3,2	
64	B	A	519,3	3,1	
65	A	A	519,2	3,1	
66	A	A	515,3	3,2	
67	A	A	579,2	3,3	
68	B	A	481,4	3,2	
69	A	A	511,3	3,2	
70	A	A	515,3	3,3	
71	B		495,3	3,4	
72	B		549,3	3,5	
73	B		499,3	3,3	
74	A	A	445,2	3,1	
75	A	A	498,3	3	
76	A	A	510,3	2,9	
77	B		522,3	2,8	
78	A	A	494,3	3	
79	B		548,3	3,3	
80	A	A	503,3	1,9	
81	A	A	529,3	2	
82	D		511,3	1,6	
83	D		473,4	1,6	
84	A	A	499,4	2	
85	B	A	501,3	2,1	
86	A	A	501,3	2,1	
87	A	A	501,3	2,1	
88	A	A	561,3	2	
89	A	A	507,2	2,1	
90	A	A	519,2	2,1	
91	A	A	505,3	1,8	
92	A	A	437,2	2,7	
93	A	A	451,2	2,9	
94	A	A	495,3	2,9	
95	A	A	471,3	3,2	
96	B		535,2	2,9	
97	A	A	471,2	2,9	
98	A	A	497,3	2,9	
99	A	A	457,3	3,1	
100	A	A	471,3	3,1	
101	A	A	467,2	2,5	
102	A	A	455,3	2,7	
103	A		509,3	2,8	
104	A	A	485,3	2,8	
105	A	A	445,3	3	
106	A	A	509,3	3	
107	A	A	521,3	3,2	

108	A	A	501,3	2,8	
109	A	A	525,3	2,7	
110	A	A	461,3	2,5	
111	A	A	403,2	2,4	
112	A	A	494,3	3	
113	A	A	495,3	2,8	
114	D		442,5	1,6	
115	D		377,2	1,286	{400 МГц, ДМСО-d6): 12,99 (м, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 9,01 (м, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,32 (перекрывается с, 1H), 8,29 (перекрывается ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 7,50-7,20 (м, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 3,53-3,45 (м, 1H), 2,19 (ушир.д, J=10,0 Гц, 1H), 2,08 (ушир.д, J=10,4 Гц, 1H), 1,84 (ушир.д, J=10,4 Гц, 2H), 1,60-1,29 (м, 4H)
116	D		357,2	3,267	{400 МГц, ДМСО-d6): 12,70 (ушир.бугор, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,20-8,06 (перекрывается бугор, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H, + как для примесей), 7,47 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,35-7,0 (перекрывается м, обмен с D <sub>2</sub> O, 2H), 7,10 (перекрывается д, J=8,0 Гц, 1H), 4,39-4,35 (м, 1H), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,18-1,35 (м, 8H)
117	A	A	486,3	2,8	
118	B		504,2	2,6	
119	A	A	445,4	3,1	
120	A	A	552,4	3,2	
121	D		446,4	2,2	
122	A	A	443,3	2,9	
123	B	A	461,5	3,4	
124	A	A	439,3	3,1	
125	A	A	490,4	2,6	
126	A	A	451,3	2,9	
127	A	A	457,3	3,1	
128	A	A	460,4	3	
129	A	A	486,4	2,9	
130	A		500,6	2	
131	A	A	462,7	1,6	
132	D		449,7	2,2	
133	D		405,3	2,3	
134	B		457,3	3,1	
135	D		433,4	2,5	
136	D		469,3	3,2	

137	D		465, 4	3, 1	
138	D		459, 3	2, 8	
139	D		465, 3	3, 2	
140	D		459, 3	2, 9	
141	D		433, 5	1, 4	
142	A	A	541, 5	2, 8	
143	A	A	479, 4	2, 9	
144	D	A	533, 3	3	
145	A	A	507, 3	2, 9	
146	A	A	533, 3	3	
147	A	A	533, 3	3, 2	
148	A	A	509, 3	3	
149	A	A	509, 4	3	
150	B		557, 3	3, 2	
151	A	A	501, 4	2, 9	
152	A	A	501, 2	2, 9	
153	A	A	495, 3	2, 8	
154	B	A	525, 4	2, 8	
155	A	A	479, 4	2, 9	
156	A	A	499, 4	3	
157	A	A	493, 1	2	
158	A		510	2	
159	B	A	418, 3	2, 3	
160	D	A	451, 4	2, 1	
161	D	A	463, 4	2, 8	
162	D	A	480, 3	2, 8	
163	B	A	467, 4	3, 1	
164	D	A	443, 5	3	
165	D		472, 5	2, 8	
166	B	A	419, 5	2, 9	
167	D	B	444, 4	2, 7	
168	B	A	432, 3	2, 6	
169	D	B	490, 5	2, 7	
170	D	A	446, 4	2, 7	
171	D	B	433, 3	3	
172	D		495, 5	3, 2	
173	A	A	403, 3	2, 5	
174	D		495, 6	2, 8	
175	A	A	418, 5	2, 4	
176	D	A	467, 3	2, 3	
177	A	A	444, 4	2, 7	
178	A	A	446, 4	2, 8	
179	A	A	403, 4	2, 5	
180	A	A	451, 3	2, 9	
181	B	A	443, 4	3	
182	A	A	432, 3	2, 6	

183	B	A	433,3	3	
184	D		495,5	2,7	
185	A	A	463,4	2,8	
186	A	A	472,4	2,8	
187	A	A	480,3	2,8	ЯМР $^1\text{H}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 8,7 (с, 1H), 8,6 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 8,1 (с, 1H), 4,7 (м, 1H), 4,2 (м, 1H), 1,3-3,7 (м, 15H)
188	A	A	419,4	2,9	
189	A	A	490,5	2,7	
190	B		495,4	3,1	
191	A	A	446,3	2,7	
192	A	A	460,4	2,9	
193	B	A	474,4	3,1	
194	A	A	431,2	2,9	
195	B		513,2	2,5	
196	A	A	432,1	2,6	
197	A	A	446,2	2,7	
198	A	A	453,1	2,9	
199	A	A	439,1	2,8	
200	A	A	453,1	2,9	
201	D	A	481,1	2,6	
202	A	A	478,2	2,7	
203	A	A	458,2	2,8	
204	A	A	462,2	2,5	
205	A	A	476,2	2,6	
206	A		327,2	1,85	$^1\text{H}$ ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,14 (с, 1H), 8,66 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,29-8,22 (м, 3H), 7,81 (с, 2H), 7,28-7,19 (м, 2H), 4,55 (с, 1H), 3,74 (с, 1H) и 1,92-1,49 (м, 8H) м.д.
207	A	A	328,2	2,22	
208	A	A	417,2	1,9	
209	A	A	483,1	2	
210	D	B	533,1	2,2	
211	B		369,3	2,27	
212	A		383,3	2,42	
213	D		417,3	2,45	
214	D		447,3	2,35	
215	D		384,3	2,27	
216	D		355,3	2,08	
217	B		355,3	1,93	
218	A	A	369,4	2,08	
219	D		383,3	2,23	
220	A		384,3	2,12	
221	B		417,3	2,34	
222	D		447,3	2,25	

223	B		369,3	2,12	
224	B		383,3	2,27	
225	B		397,4	2,38	
226	A		431,3	2,49	
227	B		461,3	2,49	
228	B		398,3	2,31	
229	D		370,3	2,05	
230	D		384,3	2,23	
231	D		398,3	2,35	
232	B		432,3	2,6	
233	B	A	370,3	1,9	
234	B		384,3	2,04	
235	B		398,3	2,2	
236	B		432,4	2,38	
237	B		384,3	2,05	
238	B		398,3	2,19	
239	D		369,3	2,27	
240	D		383,3	2,43	
241	B		417,3	2,48	
242	D		447,3	2,45	
243	D		384,4	2,26	
244	D		355,3	1,97	
245	B		369,3	2,08	
246	D		383,3	2,19	
247	D		384,3	2,15	
248	D		370,3	2,05	
249	D		384,3	2,23	
250	D		396,5	2,36	
251	B		432,3	2,64	
252	D		370,4	1,89	
253	D		382,4	1,99	
254	D		398,3	2,12	
255	B		432,4	2,37	
256	B		369,3	2,2	
257	B		383,3	2,31	
258	B		397,3	2,46	
259	B		431,3	2,42	
260	D		461,3	2,36	
261	B		398,3	2,35	
262	D		412,4	2,27	
263	B		446,3	2,6	
264	B		384,3	2,12	
265	D		398,4	2,23	
266	B		412,3	2,38	
267	B		446,4	2,6	
268	B		369,3	2,08	

269	В		383,3	2,27	
270	В		397,3	2,42	
271	В		431,4	2,49	
272	Д		461,3	2,46	
273	В		398,3	2,31	
274	В		384,3	2,05	
275	В		398,4	2,2	
276	Д		412,4	2,31	
277	А	А	328,2	1,56	
278	Д		465,1	2,4	
279	А	А	443,2	2,1	
280	А	А	471,2	2,1	
281	А	А	455,2	2,1	
282	А	А	486,1	2	
283	В		578,2	2,4	
284	А	А	458,2	2	
285	Д		498,2	1,6	
286	Д		516,2	1,7	
287	Д		488,2	1,9	
288	В		488,2	1,9	
289	Д		501,2	1,6	
290	В		529,2	1,8	
291	Д		488,2	1,9	
292	Д		481,2	1,6	
293	А	А	493,2	3,1	
294	Д		485,2	3,3	
295	А	А	431,2	2,9	
296	В				(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): 8,85 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,80 (ушир.с, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,19 (ушир.бугор, 1H), 5,16 (квинтет, J=7,6 Гц, 1H), 3,78-3,50 (серия м, 4H), 2,16-1,91 (серия м, 4H), 1,58 (д, J=7,6 Гц, 3H)
297	В				(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): 8,95 (ушир.бугор, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,4 Гц, добавление D <sub>2</sub> O изменяет до с, 1H), 8,07 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,40 (ушир.д, J=5,6 Гц, 1H), 5,16 (квинтет, J=6,8 Гц, добавление D <sub>2</sub> O изменяет до кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,07-3,50 (серия м, 4H), 1,70-1,60 (серия м, 6H), 1,55 (д, J=6,4 Гц, 3H)

298	D				(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): 9,15 (ушир.бугор, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,29 (д, J=6,4 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 5,30 (квинтет, J=6,8 Гц, добавление D <sub>2</sub> O изменяет до кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,90-3,80 (м, 4H), 2,60-2,40 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 1,57 (д, J=7,2 Гц, 3H)
299	D				(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): 9,15 (ушир.бугор, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,83 (ушир.с, 1H), 8,30 (ушир.с, 1H), 8,11-8,07 (м, 2H), 6,99 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 5,40-5,30 (м, 1H), 3,90-3,40 (м, 8H), 2,14 (с, 3H), 1,57 (д, перекрытый влагой, J=7,2 Гц, 3H)
300	B				(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): 9,10 (ушир.бугор, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,83 (ушир.с, 1H), 8,30 (ушир.с, 1H), 8,11 (ушир.с, 1H), 8,09 (д, J=1,2 Гц, 1H), 6,24 (ушир.д, J=5,2 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 5,30 (квинтет, J=7,2 Гц, добавление D <sub>2</sub> O изменяет до кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,90-3,80 (м, 8H), 1,54 (перекрытый д, J=7,2 Гц, 3H)
301	B		460,4	1,712	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , 7): 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,19 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,16 (ушир.с, 1H), 5,25-5,15 (м, 1H), 3,82-3,25 (м, 8H), 1,93 (ушир.с, 3H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,43 (д, J=6,8 Гц, 3H)
302	B				(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 8,56 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 8,13 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,17 (дкв, J=7,6, 6,8 Гц, 1H), 3,77-3,70 (м, 1H), 3,67-3,49 (м, 3H), 2,10-2,01 (м, 2H), 1,95-1,90 (м, 2H), 1,57 (д, J=6,8 Гц, 3H)
303	D				(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 9,375 (ушир.бугор, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,36 (ушир.д, J=6,8 Гц, 1H), 5,33 (кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,71-3,61 (м, 4H), 1,71-1,61 (м, 6H), 1,56 (д, J=6,4 Гц, 3H)

304	D				(400 МГц, DMSO-d6): 9,09 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,83 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 8,12 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,08 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,28 (д, J=6,8 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 5,31 (дкв J=7,2, 6,8 Гц, 1H), 3,80-3,70 (м, 4H), 2,55-2,40 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 1,56 (д, J=7,2 Гц, 3H)
305	A	A	460,3	2,58	
306	A	A	453,2	2,5	
307	D		462,3	2,418	(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): 8,90 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,80 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,08 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,20 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 5,40-5,35 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,90-3,40 (серия м, 8H), 1,58 (д, J=7,6 Гц, 3H)
308	D				(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): 9,11 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,10-8,08 (м, 2H), 6,17 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 5,40-5,35 (м, 1H), 3,90-3,40 (серия м, 8H), 2,14 (с, 3H), 1,59 (перекрытый д, J=6,4 Гц, 3H)
309	B				(400 МГц, DMSO-d6): 12,07 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,17 (перекрыто ушир.с, 1H), 7,16 (ушир.с, 1H), 5,20-5,05 (м, 1H), 3,90-3,40 (серия м, 8H), 2,56 (перекрытый сигнал с с DMSO-d6, 3H), 1,43 (ушир.с, 3H), 1,40-1,20 (м, 2H)
310	D				(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): 9,28 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=3,3 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,22 (ушир.д, J=6,4 Гц, 1H), 5,32 (квинтет, 6,4 Гц, добавление D <sub>2</sub> O изменяет до кв, J=6,4 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,68-3,49 (серия м, 8H), 1,57 (д, J=6,4 Гц, 3H)
311	D				(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): 9,04 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (ушир.д, J=2,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,09 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,23 (ушир.д, J=6,8 Гц, 1H), 5,31 (квинтет, J=6,8 Гц, добавление D <sub>2</sub> O изменяет до кв, J=6,8 Гц, 1H), 3,68-3,49 (серия м, 8H), 1,57 (д, J=6,8 Гц, 3H)

312	A	A			(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): 9,72 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,07 (д, J=7,6 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 4,95 (квинтет, J=7,2 Гц, 1H), 4,68 (кв, J=7,6 Гц, 1H), 4,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,18-4,07 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 1,54 (д, J=7,2 Гц, 3H)
313	B	A			(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , 80°C): 12,07 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (ушир.с, 1H), 7,14 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 5,20-5,10 (м, 1H), 3,70-3,50 (м, 8H), 1,54 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,95-1,80 (м, 2H)
314	B	B			(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): 9,80 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,13 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,08 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,08 (д, J=6,4 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 4,95 (квинтет, J=7,2 Гц, 1H), 4,68 (кв, J=7,6 Гц, 1H), 4,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,18-4,07 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 1,55 (д, J=7,2 Гц, 3H)
315	B	D			(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> , 80°C): 12,08 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,16 (ушир.с, 1H), 7,14 (ушир.д, J=7,2 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 5,20-5,10 (м, 1H), 3,70-3,50 (м, 8H), 1,46 (д, J=7,2 Гц, 3H), 1,95-1,80 (м, 2H)
316	B	A	453,3	2,48	
317	B	A	415,1	2,7	
318	D	A	431,1	2,9	
319	D	A	429,1	2,8	
320	B	B	433,1	2,5	
321	B	A	439,1	2,7	
322	D	A	453,1	2,9	
323	D	A	446,2	2,7	
324	B	A	432,2	2,6	
325	B	A	429,2	2,7	
326	B	A	445,2	3	
327	A	A	447,2	1,8	
328	D		467,1	2,2	
329	D		481,2	2,3	

330	A	A	501,1	2,2	
331	A	A	465,1	2,2	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,83 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,22 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,01 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,44 (м, 1H), 4,06 (дд, J=9,2, 13,8 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=6,3, 13,8 Гц, 1H), 3,71 (м, 1H), 2,47 (м, 1H), 1,87-1,66 (м, 6H) и 1,00-0,92 (м, 4H) м.д.
332	A	A	431,2	2	
333	B		417,4	2,7	
334	B		431,4	2,85	
335	D		457,3	3,14	
336	D		465,4	3,03	
337	B	A	439,3	2,66	
338	D		467,3	2,93	
339	B		446,3	2,85	
340	A	A	403,3	2,6	
341	D		383,4	2,3	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,47 (с, 1H), 8,65 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,49-8,23 (м, 3H), 7,61 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=4,7, 8,0 Гц, 1H), 4,39 (д, J=19,5 Гц, 2H), 2,10 (кв, J=7,6 Гц, 2H), 1,79-1,64 (м, 6H), 1,48 (д, J=6,4 Гц, 2H) и 0,91 (т, J=7,6 Гц, 3H) м.д.
342	D		397,4	2,48	
343	D		423,4	2,71	
344	D		431,4	2,67	
345	D		405,3	2,3	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,47 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,45-8,34 (м, 3H), 7,29 (дд, J=4,8, 7,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,47-4,25 (м, 1H), 4,05-3,89 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 1,95-1,62 (м, 6H) и 1,49-1,24 (м, 2H) м.д.
346	D		433,3	2,56	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,41 (с, 1H), 8,65 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,38-8,33 (м, 3H), 7,28 (дд, J=4,7, 7,9 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 3,88 (с, 1H), 2,83 (т, J=7,7 Гц, 2H), 1,85-1,70 (м, 6H), 1,59 (кв, J=7,8 Гц, 2H), 1,47-1,24 (м, 2H) и 0,82 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.д.

347	D		412,4	2,41	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,47 (с, 1H), 8,64 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,45-8,34 (м, 3H), 7,29 (дд, J=4,8, 7,8 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,47-4,25 (м, 1H), 4,05-3,89 (м, 1H), 2,80 (с, 3H), 1,95-1,62 (м, 6H) и 1,49-1,24 (м, 2H) м.д.
348	D		369,4	2,19	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,53 (с, 1H), 8,66 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,39-8,36 (м, 2H), 7,91 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,32 (дд, J=4,7, 7,9 Гц, 1H), 4,08-3,94 (м, 1H), 3,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 2,13 (д, J=24,3 Гц, 1H), 1,95 (д, J=10,2 Гц, 1H), 1,81-1,73 (м, 2H), 1,73 (с, 3H) и 1,43-1,14 (м, 4H) м.д.
349	D		417,3	2,74	
350	B		417,3	2,74	
351	D		457,3	3,11	
352	D		465,3	3,03	
353	D		439,4	2,74	
354	D		467,3	3,04	
355	D		446,3	2,81	
356	D		383,4	2,33	
357	D				(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> , 75°C): 12,07 (ушир.с обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,69 (с, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (с, J=4,0 Гц, 1H), 8,19 (с, J=4,0 Гц, 1H), 8,15 (ушир.с, 1H), 7,15 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 5,20-5,10 (кв, 1H), 3,62-3,55 (м, 8H), 3,03 (с, 3H), 1,76 (д, J=2,4 Гц, 2H), 1,43-1,41 (д, J=8,0 Гц, 3H)
358	D		397,4	2,45	
359	D		423,4	2,67	
360	D		431,4	2,63	
361	D		405,3	2,37	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,54 (с, 1H), 8,66 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,43-8,36 (м, 3H), 7,32 (дд, J=4,7, 7,9 Гц, 1H), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 1H), 4,16 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,35 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,91 (д, J=8,9 Гц, 3H), 2,12-2,02 (м, 2H), 1,79-1,73 (м, 2H) и 1,64-1,15 (м, 4H) м.д.

362	D		433,3	2,63	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,43 (с, 1H), 8,68 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,38-8,33 (м, 3H), 7,29 (дд, J=4,7, 7,8 Гц, 1H), 7,17 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,14 (д, J=6,9 Гц, 1H), 3,33-3,26 (м, 1H), 3,07-2,89 (м, 2H), 2,07 (д, J=12,6 Гц, 2H), 1,76 (д, J=7,9 Гц, 2H), 1,61-1,33 (м, 6H) и 0,90 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.д.
363	D		431,3	2,88	
364	D		457,3	3,11	
365	D		465,3	3,03	
366	A	A	439,2	2,74	
367	B		467,3	2,99	
368	D		446,3	2,81	
369	D		431,3	2,85	
370	D		412,4	2,41	
371	D		412,2	1,78	
372	B	B	424,2	1,87	
373	B	D	398,2	1,69	
374	D		384,2	1,61	
375	B	B	412,2	1,8	
376	B		327,14	1,46	
377	D		313,33	1,38	
378	D				(300 МГц, ДМСО-d6): 12,35 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,80 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 7,10 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 2,27-2,11 (м, 2H), 1,96 (м, 2H), 1,55 (м, 2H), 1,40-1,18 (м, 3H)
379	B	A	361,3	2,3	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,11-8,07 (м, 2H), 4,94 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,64-3,51 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,68-2,54 (м, 1H) и 2,37-2,23 (м, 1H) м.д.
380	B		347,3	2,27	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,07 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,91 (дд, J=8,7, 10,6 Гц, 1H), 3,61-3,46 (м, 2H), 2,68-2,58 (м, 2H) и 2,48-2,31 (м, 1H) м.д.
381	A	A	439,3	2,72	
382	A	A	453,3	2,86	
383	A	A	507,3	3,01	
384	A		439,3	2,72	

385	A		453,3	2,82	
386	A		465,3	2,9	
387	B		507,2	2,49	
388	D		453,4	1,84	
389	A	A	425,3	1,8	
390	A	A	467,3	2,1	
391	A	A	451,3	1,9	
392	A	A	493,5	2,3	
393	A	A	439,3	1,8	
394	A	A	453,3	1,9	
395	A	A	429,3	1,9	
396	A	A	433,3	1,7	
397	A	A	375,36	2,21	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 8,65 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20-8,19 (м, 2H), 7,63 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,78-4,74 (м, 1H), 3,41 (т, J=5,4 Гц, 2H), 3,17 (MeOH), 2,89 (с, 3H), 2,50 (ДМСО), 2,18-2,15 (м, 1H) и 1,99 (д, J=7,4 Гц, 2H) м.д.
398	A	A	411	1,7	
399	A		425	1,8	
400	B		439	1,9	
401	B		437	1,9	
402	B		453	2,1	
403	B		465	2,1	
404	D		439	2	
405	B		411	1,7	
406	D		453	2,1	
407	D		425	1,8	
408	D		439	1,9	
409	B		437	1,9	
410	B		439	2	
411	A	A	361,4	1,94	
412	A	A	376,4	3,53	
413	D		361,3	2,41	
414	A	A	361,3	2,46	
415	D		387	1,5	
416	A	A	361,3	1,56	
417	A	A	375,3	1,68	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,33 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (т, J=3,7 Гц, 2H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,21 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,86 (дд, J=6,3, 10,5 Гц, 1H), 3,51-3,41 (м, 1H), 3,25-3,16 (м, 1H), 2,13-1,85 (м, 4H), 1,66-1,52 (м, 1H) и 1,40-1,20 (м, 1H) м.д.

418	A		421,37	1,79	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,11 (д, J=9,6 Гц, 1H), 13,05 (с, 1H), 9,30 (с, 1H), 8,72 (д, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,18 (д, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,72 (д, 1H), 4,30 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,10-3,01 (м, 4H), 2,12 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 1,68-1,61 (м, 2H), 1,20 (т, 3H) и -0,00 (TMS) м.д.
419	A	A	449,39	2,08	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,08 (с, 1H), 8,70 (д, 1H), 8,60 (д, 2H), 8,48 (с, 1H), 8,18-8,12 (м, 1H), 6,64 (д, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,30 (м, 1H), 3,88 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,10-3,01 (м, 4H), 2,08 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,61 (дд, 4H), 1,47 (м, 2H), 0,86 (т, 3H) и -0,00 (TMS)
420	D		461	2,83	
421	B		447	1,8	
422	D		433	1,8	
423	D		425	2	
424	D		447	1,8	
425	A	A	419,21	2,13	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,02 (с, 1H), 9,10 (с, 2H), 8,67 (с, 1H), 8,44-8,40 (м, 2H), 7,26 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,19 (с, 1H), 3,66 (д, J=9,8 Гц, 1H), 3,48 (с, 3H), 2,13 (с, 1H), 2,02 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,78 (д, J=9,6 Гц, 2H) и 1,47-1,34 (м, 4H) м.д.
426	A	A	419,5	2,53	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,56 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=2,4, 6,8 Гц, 2H), 8,28 (д, J=4,2 Гц, 1H), 5,99 (д, J=7,0 Гц, 1H), 5,80-5,63 (м, 1H), 3,91-3,87 (м, 1H), 3,66-3,45 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,30 (д, J=13,0 Гц, 1H), 2,04 (д, J=46,9 Гц, 1H), 1,78 (д, J=8,5 Гц, 2H) и 1,56-1,23 (м, 4H) м.д.
427	D		432,4	2,69	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,59 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=4,4 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,19 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,78-3,69 (м, 1H), 2,68 (с, 6H), 2,31 (д, J=11,6 Гц, 1H), 1,95 (д, J=9,8 Гц, 1H), 1,79 (д, J=10,4 Гц, 2H) и 1,60-1,32 (м, 4H) м.д.

428	A	A	439,4	2,71	1Н ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,54 (с, 1Н), 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,38-8,29 (м, 3Н), 7,82 (с, 1Н), 7,21 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 4,52 (ушир.с, 1Н), 4,12-4,05 (м, 1Н), 2,92 (с, 3Н), 2,09 (д, J=12,8 Гц, 2Н), 1,78 (ушир.с, 2Н) и 1,49-1,39 (м, 4Н) м.д.
429	B		403,4	2,57	
430	A		418,5	2,57	1Н ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,61 (с, 1Н), 8,68 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 8,39-8,31 (м, 4Н), 6,12 (д, J=6,7 Гц, 1Н), 5,91-5,83 (м, 1Н), 4,29-4,13 (м, 1Н), 4,02-3,91 (м, 1Н), 2,55 (с, 3Н), 1,93 (д, J=12,8 Гц, 1Н) и 1,74-1,53 (м, 7Н) м.д.
431	A		432,4	2,77	1Н ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,54 (с, 1Н), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,33-8,29 (м, 3Н), 7,96 (с, 1Н), 5,72 (д, J=6,9 Гц, 1Н), 4,36 (с, 1Н), 4,10 (с, 1Н), 2,76 (с, 6Н), 1,96-1,87 (м, 2Н), 1,74-1,63 (м, 4Н) и 1,55-1,45 (м, 2Н) м.д.
432	D		419,4	2,85	1Н ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,54 (с, 1Н), 8,67 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 8,35-8,29 (м, 3Н), 7,62 (с, 1Н), 7,05 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 4,50-4,40 (м, 1Н), 4,20-4,10 (м, 1Н), 3,46 (с, 3Н), 1,87 (д, J=10,9 Гц, 2Н), 1,71-1,65 (м, 4Н) и 1,43 (д, J=7,4 Гц, 2Н) м.д.
433	A	A	403,4	2,41	1Н ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 13,03 (с, 1Н), 9,10 (с, 1Н), 9,05 (с, 1Н), 8,67 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 8,48 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 8,43 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,97 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 4,15-4,07 (м, 1Н), 3,93-3,87 (м, 1Н), 2,20-2,15 (м, 1Н), 1,99-1,92 (м, 1Н), 1,85-1,79 (м, 2Н), 1,74 (с, 3Н) и 1,52-1,36 (м, 4Н) м.д.
434	A	A	389,4	1,6	
435	A	A	403,4	1,8	
436	A		417,4	1,9	
437	D		431,4	2	
438	A	A	418,4	1,7	
439	A	A	432,4	1,8	
440	A	A	405,4	1,8	
441	B		419,4	1,9	
442	B		433,4	2,1	
443	A	A	461,3	1,8	
444	A	A	445,4	1,7	
445	A		429,4	1,9	

446	D		448,4	1,7	
447	D		449,3	2	
448	D		469,3	1,9	
449	B		419,4	1,7	
450	B		431,4	1,7	
451	B		415,4	1,8	
452	A	A	403,14	1,2619 75	
453	A	A	419	1,1784 28	
454	A	A	439,11	1,5486 67	
455	A	A	418,16	1,6900 93	
456	A	A	432,17	1,5181 83	
457	A	A	403,22	1,57	
458	A	A	418,16	0,76	
459	A	A	432,17	1,46	
460	A	A	389,14	2,01	
461	A	A	389,14	2,05	
462	B	A	403,15	2,24	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,35 (с, 1H), 8,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,21 (м, 2H), 7,28 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,98 (дд, J=6,9, 10,7 Гц, 1H), 3,88-3,79 (м, 1H), 3,84 (дд, J=11,4, 15,5 Гц, 1H), 3,49-3,17 (м, 5H), 2,08 (д, J=13,1 Гц, 1H), 1,95-1,88 (м, 3H), 1,65-1,58 (м, 1H), 1,42 (м, 1H) и 1,04 (т, J=7,0 Гц, 3H) м.д.
463	D	A	475,2	2,26	ДМСО d-6: 13,21 (с, 1H), 9,29 (д, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 4,29 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,07-2,98 (м, 3H), 2,27-1,45 (м, 12H), 1,28-1,24 (м, 2H), -0,00 (с, H) м.д.
464	A	A	435,14	2,03	ДМСО d-6: 13,21 (с, 1H), 9,29 (д, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 4,29 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,07-2,98 (м, 3H), 2,2-2,1 (м, 1H), 1,85-2,0 (м, 1H), 1,72-1,57 (м, 4H), 0,95 (т, 3H)

465	B		435,14	2	ДМСО d-6: 13,21 (с, 1H), 9,29 (д, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 4,25 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,37 (м, 1H), 3,17 (м, 1H), 2,14 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 1,66-1,60 (м, 1H), 1,21 (д, 6H)
466	B		407,12	1,85	ДМСО d-6: 13,21 (с, 1H), 9,29 (д, 1H), 8,76 (д, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,17 (д, 1H), 6,67 (д, 1H), 4,4 (м, 1H), 3,75 (д, 1H), 3,4 (м, 1H), 3,1 (м, 1H), 2,9 (с, H), 2,10-1,9 (м, 2H), 1,8-1,65 (м, 2H)
467	D		431,4	1,6	
468	B		391,3	1,6	
469	D		465,3	2,3	
470	D		479,3	2,3	
471	A		375,3	1,6	
472	B		405,3	1,6	
473	B		431,3	1,6	
474	D		446,3	1,4	
475	D		461,3	2,6	
476	B		391,3	2,6	
477	D		419,4	2	
478	B		431,3	1,6	
479	D		479,3	2,3	
480	A		375,3	1,6	
481	B		405,3	2,2	
482	A		431,3	1,6	
483	D		446,3	1,4	
484	B		461,3	2,6	
485	B		371,46	1,89	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,09 (с, H), 9,3 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,18-8,14 (м, 1H), 6,66-6,58 (м, 1H), 4,5 (д, 1H), 4,43-4,05 (м, 1H), 4,29 (с, H), 3,88 (д, 2H), 3,34-3,08 (м, 2H), 2,13 (с, 1H), 2,07 (с, 1H), 1,91-1,56 (м, 3H), 0,00 (TMS)
486	B		401,48	1,87	
487	B		443,9	1,97	
488	D		415,5	1,9	
489	A		413,51	2,12	

490	А	А	385,43	1,7	1Н ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,12 (с, 1Н), 9,52 (с, 1Н), 8,73 (д, 1Н), 8,65 (д, 1Н), 8,45 (д, 1Н), 8,14 (д, 1Н), 6,63 (д, 1Н), 4,29 (д, 1Н), 4,04 (д, 1Н), 3,80-3,32 (м, 3Н), 3,10-3,02 (м, 1Н), 2,07 (с, 3Н), 1,99 (м, 2Н), 1,8-1,6 (м, 2Н), 1,55-1,24 (м, 2Н) и -0,00 (TMS) м.д.
491	А		415,43	1,7	
492	В		457,49	1,79	
493	А	А	429,46	1,74	
494	В		427,52	1,92	
495	В		401,48	1,83	1Н ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,12 (с, 1Н), 9,44 (д, 1Н), 8,73 (д, 1Н), 8,65 (д, 1Н), 8,45 (д, 1Н), 8,14 (д, J=7,2 Гц, Н), 6,80 (д, 1Н), 6,63 (д, 1Н), 3,9 (дд, 1Н), 3,76 (дд, 1Н), 3,60-3,50 (м, 3Н), 3,47 (с, 3Н), 3,05-2,8 (м, 2Н), 1,93 (м, 2Н), 1,83 (д, 2Н), 1,42-1,35 (м, 2Н) и -0,00 (TMS) м.д.
496	В		439,3	1,8	
497	А	А	403,3	1,7	
498	А		419,3	1,9	
499	А	А	432,5	1,8	
500	А	А	357,62	1,62	1Н ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,02 (с, 1Н), 8,73 (д, 1Н), 8,66 (д, 1Н), 8,42 (д, 1Н), 8,16 (д, 1Н), 8,06 (т, 1Н), 6,83 (д, 1Н), 5,05-4,99 (м, 1Н), 3,52-3,42 (м, 1Н), 3,36 (д, Н), 3,28-3,24 (м, 1Н), 2,50 (квин, J=1,8 Гц, Н), 2,00-1,80 (м, 4Н), 1,77-1,64 (м, 1Н), 1,34 (м, 1Н), 1,28 (с, Н), 1,06 (т, J=7,0 Гц, Н) и 0,00 (TMS) м.д.
501	В		341,38	1,56	1Н ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,96 (с, 1Н), 8,66 (д, 1Н), 8,46-8,41 (м, 2Н), 8,16 (д, 1Н), 8,05 (д, 1Н), 6,80 (д, 1Н), 5,00 (дд, 1Н), 3,54-3,40 (м, 1Н), 3,26-3,21 (м, 1Н), 2,50 (квин, J=1,8 Гц, Н), 2,03-1,86 (м, 4Н), 1,64 (т, 1Н), 1,36 (т, 1Н) и -0,00 (TMS) м.д.
502	А	А	409,3	2,6	
503	А		361,2	2,17	
504	В	А	403,3	2,85	
505	В		497,72	3,05	

506	A	A	418,5	2,09	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,06 (с, 1H), 9,24 (с, 1H), 9,05 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,52-8,45 (м, 2H), 4,35 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,81 (квин, J=6,1 Гц, 1H), 3,59-3,39 (м, 2H), 3,18 (т, J=11,6 Гц, 1H), 2,61 (д, J=16 Гц, 3H) и 2,12-1,67 (м, 6H) м.д.
507	A	A	390,42	1,69	
508	D		397,37	1,59	
509	A	A	404,45	1,67	
510	D		343,39	0,65	
511	D		343,42	1,29	
512	D	B	361,3	2,36	
513	B	A	377,46	1,89	
514	A	A	418,78	1,26	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,83 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,29-4,17 (м, 1H), 3,67-3,60 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,37 (м, 1H), 2,19 (м, 1H), 2,07-1,90 (м, 2H), 1,72-1,60 (м, 1H), 1,40-1,25 (м, 2H) и -0,00 (TMS) м.д.
515	D		463,5	2,47	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,38 (с, 1H), 8,81 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,49 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,08 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,26 (с, CDCl <sub>3</sub> ), 6,11 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,44 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,02-3,62 (м, 6H), 3,55 (дд, J=2,4, 12,1 Гц, 1H), 3,35-3,27 (м, 1H) и 1,40-1,22 (м, 9H) м.д.
516	B		419,4	1,91	
517	B		448,54	2,26	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,54 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,26 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,08 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,30 (с, 1H), 4,28 (с, 1H), 3,93-3,74 (м, 3H), 3,51-3,47 (м, 2H), 3,39-3,20 (м, 2H), 2,95 (дд, J=6,2, 13,1 Гц, 3H), 1,35-1,25 (м, 2H) и 0,76 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.д.

518	D		445,6	3,3	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,67 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,41 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,35 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,75-4,73 (м, 1H), 3,74-3,58 (м, 1H), 3,42 (м, 2H), 3,29-3,22 (м, 2H), 2,57 (м, 1H), 2,09-2,03 (м, 1H), 1,96-1,76 (м, 4H), 1,06 (т, J=7,1 Гц, 3H) и 0,94 (т, J=7,1 Гц, 3H) м.д.
519	B		417,49	2,95	
520	D		445,58	2,26	
521	B		417,53	2,34	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,53 (ддд, J=7,1, 11,1 Гц, 1H), 3,15-3,02 (м, 2H), 2,43-2,34 (м, 1H), 2,30-2,26 (м, 1H), 1,97-1,82 (м, 3H), 1,77-1,65 (м, 2H), 1,47-1,35 (м, 2H) и 0,97 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.д.
522	D		375,46	1,68	
523	D		389,54	1,72	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,65 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,43 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,82-4,72 (м, 1H), 3,66-3,53 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,33 (д, J=12,3 Гц, 2H), 2,10-1,97 (м, 2H) и 1,75-1,48 (м, 4H) м.д.
524	A	A	362,48	1,95	
525	A	A	421,52	1,48	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,33 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,54 (м, 1H), 4,44 (с, 1H), 4,36 (м, 1H), 3,64 (с, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,03 (т, J=11,0 Гц, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,47-2,25 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 2H), 1,99-1,90 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 2H) и 1,45 (м, 1H) м.д.
526	B	A	421	2,36	
527	D	D	435,1	2,49	
528	B	D	447,1	2,64	
529	B	D	433,1	2,45	
530	D	B	447,1	1,93	
531	B	A	445,1	2,56	
532	B	A	441	2,4	
533	B	A	467	2,4	
534	B	A	406	1,96	
535	B	D	434,1	2,17	

536	B	D	448,1	2,34	
537	A	A	435,54	1,56	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,35 (с, 1H), 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,09 (м, 2H), 7,36 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,53 (дд, J=4,5, 8,0 Гц, 1H), 4,27 (с, 1H), 3,77-3,72 (м, 1H), 3,36-3,20 (м, 3H), 3,22 (с, 3H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,76 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,44-2,14 (м, 2H), 2,08 (м, 2H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,71-1,63 (м, 2H), 1,44 (м, 1H) и 1,23-1,15 (м, 1H) м.д.
538	A	A	419,55	1,61	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,53 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 8,69 (дд, J=2,5, 5,2 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (м, 2H), 7,97 (с, 1H), 4,76 (м, 1H), 3,92 (м, 2H), 3,84-3,55 (м, 2H), 3,40-2,80 (м, 3H), 2,14-1,90 (м, 3H), 1,80-1,74 (м, 2H), 1,65 (м, 1H), 1,43-1,23 (м, 2H) и 0,96-0,85 (м, 3H) м.д.
539	B	A	403,44	2,13	
540	A	A	361,5	1,43	
541	A	A	390,46	2,43	
542	B	B	361,37	1,42	
543	A	A	417,44	2,52	
544	D	A	389,42	1,94	
545		A	376,46	375,13	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,32 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, 1H), 8,15 (д, 1H), 6,92 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,56 (с, 1H), 4,31 (дд, J=5,9, 8,6 Гц, 1H), 1,89-1,35 (м, 8H), 1,17 (с, 3H) и 0,00 (TMS) м.д.
546		A	419,49	418,17	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 9,60 (с, H), 8,87 (д, J=2,3 Гц, H), 8,33 (д, J=2,3 Гц, H), 8,17 (д, J=2,7 Гц, H), 8,09 (д, J=3,3 Гц, H), 8,04 (с, H), 7,28 (с, H), 5,34 (д, J=11,5 Гц, H), 4,45-4,42 (м, H), 3,09 (д, J=11,3 Гц, H), 2,98 (с, H), 2,90 (д, J=0,5 Гц, H), 2,72 (д, J=12,9 Гц, H), 2,62 (д, J=6,3 Гц, H), 2,40 (с, H), 1,94 (д, J=11,6 Гц, H), 1,86-1,72 (м, H), 1,62 (с, H), 1,27 (с, H) и 1,22 (с, H) м.д.

547		A	403,22	3,99	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1, 1H), 4,23 (т, J=11,4, 1H), 3,90 (т, J=11,4, 1H), 2,35 (д, J=11,6, 1H), 2,20 (д, J=12,5, 1H), 2,00 (д, J=15,9, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,67 (дд, J=26,3, 13,2, 1H), 1,53-1,06 (м, 3H) м.д. ЖХМС
548		A	419,46	2,82	
549		A	432,5	2,6	
550		A	449,48	448,18	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,33 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22-8,20 (м, 2H), 6,72-6,62 (м, 1H), 4,61 (дд, J=4,2, 10,0 Гц, 1H), 4,54 (м, 1H), 3,75-3,71 (м, 1H), 3,34-3,22 (м, 1H), 3,22 (д, 3H), 2,88-2,42 (м, 4H), 2,41-2,25 (м, 4H), 1,93 (м, 1H), 1,56 (м, 2H), 0,90 (д, J=6,7 Гц, 3H) и -0,00 (TMS) м.д.
551		A	463,51	462,19	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,32 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,16 (м, 2H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,42-4,37 (м, 2H), 3,70 (с, 1H), 3,52-3,42 (м, 1H), 3,35-3,25 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,73 (м, 1H), 2,43-2,11 (м, 4H), 1,94 (м, 1H), 1,75-1,60 (м, 2H), 1,52-1,40 (м, 1H), 1,10-0,99 (м, 6H) и 0,00 (TMS) м.д.
552		A	376,23	2,22	CD <sub>3</sub> OD: 8,7 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,35 (д, 1H), 8,25 (д, 1H), 4,37 (т, 1H), 3,58-3,48 (м, 1H), 3,4 (с, 3H), 2,55 (дд, 1H), 2,23-2,1 (м, 2H), 2,05-1,95 (м, 1H), 1,7-1,4 (м, 3H), 1,35-1,25 (м, 1H), 0,00 (TMS)
553	A	A	390,35	2,05	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,75 (м, 1H), 2,75-2,66 (м, 1H), 2,25-2,16 (м, 2H), 1,99-1,89 (м, 2H), 1,71-1,29 (м, 4H) и 1,37 (м, загрязняющая примесь) м.д.
554	C	B	390,41	2,3	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,89 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,77 (м, 1H), 2,75-2,66 (м, 1H), 2,24-2,17 (м, 2H), 1,94-1,89 (м, 2H) и 1,74-1,36 (м, 4H) м.д.

555	C	A	375	1,93	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,24 (д, J=4,4 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=5,8, 14,4 Гц, 1H), 3,73 (дд, J=4,3, 14,3 Гц, 1H), 3,08-3,00 (м, 1H), 2,05-1,87 (м, 3H), 1,80 (м, 3H) и 1,48-1,39 (м, 4H) м.д.
556	C	A	446,8	2,8	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,74 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,4 Гц, 1H), 3,85-3,81 (м, 2H), 3,75 (д, J=8,5 Гц, 2H), 3,26 (с, 3H), 1,97-1,77 (м, 5H) и 1,43-1,35 (м, 4H) м.д.
557		A	452,6	2,8	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,45 (д, J=4,2 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,12 (дд, J=4,5, 13,7 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=7,1, 13,8 Гц, 1H), 3,26-3,16 (м, 1H), 3,00 (с, 3H), 2,18-1,90 (м, 2H), 1,79-1,74 (м, 2H) и 1,50-1,25 (м, 4H) м.д.
558	A	A	376,2	2,49	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,33 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,98 (дд, J=7,2 Гц, 1H), 2,27-2,03 (м, 5H) и 1,86-1,76 (м, 1H) м.д.
559	A	A	389,8	2,27	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,38-8,35 (м, 2H), 8,24 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,70-4,62 (м, 1H), 3,25-3,17 (м, 1H), 2,32 (м, 1H), 2,14-1,80 (м, 4H) и 1,68-1,54 (м, 3H) м.д.
560	C	D	418,46	3,21	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,95 (с, 1H), 8,23-8,14 (м, 2H), 8,00 (м, 1H), 4,61 (м, 1H), 3,96-3,92 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,14-2,04 (м, 2H), 1,89-1,35 (м, 7H) и 1,04-0,99 (м, 3H) м.д.
561	B	A	418,41	2,73	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,95 (с, 1H), 8,19 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 4,61 (м, 1H), 3,93 (м, 2H), 2,61 (м, 1H), 2,17-2,05 (м, 2H), 1,89-1,32 (м, 7H) и 1,00 (м, 3H) м.д.
562 (энан- тиомер 1)	C	A	376,43	8,62	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 8,85 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (д, J=4,2 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,7 Гц, 1H), 4,52 (с, 1H), 4,32-4,25 (м, 1H), 1,90-1,33 (м, 8H) и 1,15 (с, 3H) м.д.

563 (энан- тиомер 2)	A	A	376,43	11,16	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,31 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=4,2 Гц, 1H), 6,89 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,30 (т, J=8,8 Гц, 1H), 1,86-1,25 (м, 8H) и 1,16 (с, 3H) м.д.
564	C	A	445,7	1,91	
565	B	A	376,39	2,43	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,48 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,35-8,31 (м, 2H), 8,26 (д, J=4,3 Гц, 2H), 8,02 (с, 1H), 4,57-4,44 (м, 1H), 2,87 (квин, J=8,3 Гц, 1H), 2,39-2,32 (м, 1H), 2,15-2,05 (м, 1H), 2,00-1,86 (м, 3H) и 1,82-1,70 (м, 1H) м.д.
566	A	A	376,4	2,34	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,42 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (м, 2H), 8,22 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 4,56-4,49 (м, 1H), 2,87 (дд, J=8,4, 25,0 Гц, 1H), 2,87 (с, 1H), 2,42-2,33 (м, 1H), 2,15-2,04 (м, 1H), 2,00-1,85 (м, 3H) и 1,81-1,70 (м, 1H) м.д.
567	A	A	404,42	2,13	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,29 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,35-4,29 (м, 1H), 2,98-2,75 (м, 1H), 2,92 (д, J=6,8 Гц, 2H), 2,68 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,29-2,19 (м, 2H), 1,96-1,92 (м, 1H), 1,80-1,65 (м, 2H) и 1,53-1,42 (м, 1H) м.д.
568	C	D	432,46	3,08	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 8,80 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,60 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,72 (квин, J=6,2 Гц, 1H), 4,55-4,48 (м, 1H), 2,61-2,54 (м, 1H), 1,96 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,63-1,41 (м, 3H), 1,30-1,23 (м, 1H) и 0,93 (д, J=6,2 Гц, 6H) м.д.
569	C	D	432,48	2,69	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,57 (с, 1H), 8,80 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36-8,28 (м, 4H), 4,75 (тд, J=12,5, 6,2 Гц, 1H), 4,52 (м, 1H), 2,65-2,56 (м, 1H), 2,00 (м, 2H), 1,83-1,76 (м, 2H), 1,57-1,42 (м, 3H), 1,32-1,24 (м, 1H) и 0,94 (д, J=6,2 Гц, 6H) м.д.

570	A	A	419,42	2	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,97 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,26-4,18 (м, 1H), 3,71-3,52 (м, 1H), 3,59 (с, 3H), 2,36 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,18 (д, J=10,7 Гц, 1H), 2,04-1,86 (м, 2H), 1,57 (с, 1H) и 1,43-1,15 (м, 3H) м.д.
571 (диастереомер 1)	A	A	376,41	1,97	CD <sub>3</sub> OD: 8,69 (д, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,33 (д, 1H), 4,62 (м, 1H), 2,0-1,6 (м, 8H), 1,35 (с, 3H)
572 (диастереомер 2)	A	A	376,42	2,39	CD <sub>3</sub> OD: 8,78 (д, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,25 (д, 1H), 4,8 (м, 1H), 2,25-1,95 (м, 2H), 1,80-1,60 (м, 4H), 1,45-1,3 (м, 2H), 1,3 (с, 3H)
573		A	419,42	1,87	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,51 (с, 1H), 10,28-10,00 (м, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,89-7,75 (м, 1H), 4,70-4,50 (м, 1H), 4,33-4,29 (м, 1H), 3,79-3,45 (м, 2H), 3,20-2,80 (м, 2H), 2,12-1,95 (м, 3H), 1,72-1,60 (м, 1H) и 1,52 (д, J=5,5 Гц, 3H) м.д.
574		A	448,41	2,99	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,12 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,42 (м, 1H), 4,02-3,86 (м, 2H), 3,35-3,23 (м, 2H), 3,08 (с, 3H), 2,69-2,60 (м, 1H), 1,99 (м, 2H), 1,77 (м, 2H), 1,62-1,40 (м, 3H) и 1,27 (м, 1H) м.д.
575		A	404,38	3,12	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 8,76 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,53 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,47-4,37 (м, 1H), 3,40 (с, 3H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,05-1,97 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 2H), 1,63-1,40 (м, 3H) и 1,31-1,23 (м, 1H) м.д.

576		A	403,4	1,78	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,81 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,23 (т, J=11,4 Гц, 1H), 3,90 (т, J=11,4 Гц, 1H), 2,35 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,20 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,00 (д, J=15,9 Гц, 2H), 1,92 (с, 3H), 1,67 (дд, J=26,3, 13,2 Гц, 1H), 1,53-1,06 (м, 3H).
577		A	405,4	1,95	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,46 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,0 Гц, 1H), 4,70-4,50 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,80-3,70 (м, 1H), 3,55-3,47 (м, 1H), 3,20-2,90 (м, 2H), 2,10-1,95 (м, 3H) и 1,69-1,60 (м, 1H) м.д.
578	A	A	390,41	2,82	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,51 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,3 Гц, 2H), 8,29 (д, J=4,3 Гц, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,13 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,79 (м, 3H) и 1,51 (м, 3H) м.д.
579		A	390,36	2,92	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,52 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,33 (д, J=2,5 Гц, 2H), 8,30 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 4,53 (м, 1H), 3,05 (м, 1H), 2,15-2,07 (м, 1H), 1,96 (м, 1H), 1,81-1,76 (м, 3H) и 1,51 (м, 3H) м.д.
580		A	376,44	2,28	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,88 (д, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,39 (д, J 1H), 8,26 (д, H), 4,53 (т, 1H), 3,95-3,88 (м, 1H), 2,03-1,81 (м, 7H), 1,69 (м, 1H), 0,0 (TMS).
581		A	390,42	3	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,80 (д, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 4,43 (д, 1H), 2,17-1,75 (м, 8H), 1,74 (м, 2H), 1,65 (с, 3H), 0,00 (TMS)
582		A	404,43	3,21	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,46 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,32-8,28 (м, 3H), 7,10 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,27-4,20 (м, 1H), 2,26 (д, J=10,1 Гц, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,83 (м, 1H), 1,68-1,59 (м, 3H), 1,36 (м, 2H) и 1,24 (с, 3H) м.д.

583		A	418,45	1,65	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, 1H), 8,6 (д, 1H), 8,3 (м, 2H), 4,1 (м, 1H), 3,9-3,8 (м, 1H), 3,75-3,50 (дд, 1H), 2,45-2,35 (м, 1H), 2,35-2,15 (м, 2H), 1,95-1,85 (м, 1H), (1,65 (дд, 3H), 0,00 (TMS) м.д.
584		A	483,44	2,52	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,45 (м, 1H), 8,71 (д, J=8,5 Гц, 1H), 8,31 (м, 2H), 8,01 (м, 1H), 5,33 (с, 1H), 4,62-4,43 (м, 2H), 4,39-3,72 (м, 5H), 3,68 (с, 2H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,15 (с, 1H), 3,07 (с, 1H), 2,33 (с, 2H) и 2,08 (с, 2H) м.д.
585		A	418,41	3,21	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,80-8,76 (м, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27-8,23 (м, 1H), 4,49-4,42 (м, 1H), 2,43-2,34 (м, 1H), 2,09 (д, J=6,2 Гц, 1H), 1,98-1,36 (м, 12H), 0,94 (дд, J=11,3, 3,8 Гц, 3H)
586	A	A	418,38	2,95	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,93-8,85 (м, 2H), 8,93-8,87 (м, 1H), 8,31 (дд, J=4,5, 1,2 Гц, 2H), 8,31 (дд, J=4,5, 1,2, 2H), 8,30 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,26-5,20 (м, 1H), 3,37 (дд, J=3,3, 1,6 Гц, 2H), 3,33 (ддт, J=6,6, 3,3, 1,6 Гц, 118H), 2,11 (дд, J=8,0, 5,8 Гц, 2H), 1,80 (тдд, J=21,2, 18,9, 11,6 Гц, 8H), 1,63-1,54 (м, 3H), 0,86 (кв, J=7,4 Гц, 4H)
587	A	A	421,4	1,56	
588	A	A	421,4	1,56	
589		A	427,42	1,56	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 11,99 (м, 1H), 8,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,93 (с, 2H), 4,31 (с, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,66 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,55 (д, J=14,0 Гц, 1H), 3,01 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,15-1,90 (м, 3H), 1,75-1,68 (м, 1H) и 1,49-1,37 (м, 1H) м.д.
590		C	433,37	2,09	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, 1H), 8,19 (д, 2H), 7,98 (д, 1H), 4,48 (с, 1H), 2,92-2,86 (м, 1H), 2,80-2,56 (м, 3H), 1,94-1,83 (м, 3H), 1,72-1,65 (м, 1H), 1,25 (д, 6H), 0,00 (с, H) м.д.

591	A	A	433,41	2,6	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,29-4,21 (м, 1H), 4,04-3,96 (м, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,34 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,21 (д, J=12,5 Гц, 1H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,74-1,62 (м, 1H) и 1,54-1,28 (м, 3H) м.д.
592		A	463,42	2,52	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, метанол-d4) Сдвиг 8,84 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,99 (д, J=3,97 Гц, 1H), 4,18-4,34 (м, 1H), 4,14 (ушир.с, 2H), 3,49-3,74 (м, 3H), 3,3 (с, 3H) 2,38 (д, J=9,06 Гц, 1H), 2,19 (д, J=13,41 Гц, 1H), 1,84-2,11 (м, 2H), 1,51-1,78 (м, 1H), 1,12-1,47 (м, 3H)
593		A	418,21	1,47	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,28-4,20 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,65 (с, 2H), 2,40 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,15 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,05-1,92 (м, 2H), 1,64-1,55 (м, 1H) и 1,44-1,12 (м, 3H) м.д.
594	A	A	427,37	1,61	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 11,86-11,77 (м, 1H), 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,87 (с, 1H), 4,19 (м, 1H), 3,57 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,48 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,04 (д, J=8,3 Гц, 1H), 2,80 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,10-1,90 (м, 3H), 1,72-1,62 (м, 2H) и 1,51-1,35 (м, 1H) м.д.
595	A	A	405,37	1,65	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18-8,15 (м, 2H), 7,32 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,20 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,46 (т, J=5,8 Гц, 2H), 3,19 (с, 3H), 3,10-3,06 (м, 1H), 2,82-2,78 (м, 1H), 2,57-2,50 (м, 2H), 2,11-1,95 (м, 3H), 1,71-1,63 (м, 2H) и 1,48-1,35 (м, 1H) м.д.

596	A	A	402,34	2,99	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,25 (д, J=5,1 Гц, 1H), 4,59 (д, J=8,1 Гц, 1H), 3,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,62 (м, 1H), 2,55 (м, 1H), 2,11 (д, J=10,4 Гц, 1H), 1,85-1,59 (м, 3H) и 1,51-1,36 (м, 2H) м.д.
597	C	A			<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,34 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,23 (д, J=4,9 Гц, 1H), 4,71-4,67 (м, 1H), 3,25-3,22 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 1,86 (д, J=11,0 Гц, 1H) и 1,70-1,58 (м, 5H) м.д.
598	A	A	432,41	1,83	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,02-7,97 (м, 1H), 4,45 (м, 1H), 3,14 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,75 (д, J=10,3 Гц, 1H), 2,38-2,26 (м, 2H), 2,12-2,08 (м, 1H), 1,92-1,70 (м, 2H), 1,66-1,55 (м, 1H), 1,20 (д, J=7,5 Гц, 6H), 0,00 (TMS) м.д.
599	A	A	446,46	2,28	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,4 Гц, H), 8,23 (д, J=2,3 Гц, H), 8,17 (с, H), 8,03 (д, J=4,1 Гц, H), 4,46 (м, 1H), 3,05 (д, J=12,8 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,34 (дд, J=11,3, 20,6 Гц, 2H), 2,08 (д, J=12,3 Гц, 1H), 1,89-1,71 (м, 2H), 1,66-1,54 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,4 Гц, 6H) и -0,00 (TMS) м.д.
600	A	A	460,46	2,31	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, J=2,4 Гц, H), 8,22 (д, J=2,4 Гц, H), 8,14 (с, H), 8,02 (д, J=4,0 Гц, H), 4,45-4,37 (м, 1H), 3,61 (с, H), 2,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,80 (с, 3H), 2,80-2,75 (м, 1H), 2,39-2,32 (м, 2H), 2,32 (с, H), 2,15 (дд, J=3,6, 12,7 Гц, 1H), 1,91-1,79 (м, 2H), 1,53-1,47 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,8 Гц, 6H) и -0,00 (TMS) м.д.
601	A	A	490,47	2	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,88 (д, J=2,3 Гц, H), 8,23 (д, J=2,3 Гц, H), 8,17 (с, H), 8,02 (д, J=4,1 Гц, H), 4,47-4,41 (м, 1H), 3,38 (м, H), 3,32-3,23 (м, 4H), 3,24 (с, 3H), 3,12-3,07 (м, 1H), 2,73 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,35-2,29 (м, 2H), 2,19-2,15 (м, 1H), 1,91-1,80 (м, 2H), 1,47-1,42 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,5 Гц, 6H) и -0,00 (с, H) м.д.

602	A	A	472,42	2,31	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,82 (д, J=2,4 Гц, Н), 8,22 (д, J=2,3 Гц, Н), 8,15 (с, Н), 8,01 (д, J=4,0 Гц, Н), 4,41 (м, 1H), 3,02 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,59-2,47 (м, 2H), 2,40-2,30 (м, 2H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,89-1,85 (м, 1H), 1,78-1,66 (м, 1H), 1,61-1,55 (м, 1H), 1,10 (д, J=6,6 Гц, 6H), 0,68-0,63 (м, 2H), 0,44-0,40 (м, 2H) и 0,00 (с, Н) м.д.
603	A	A	434,2	1,54	1H ЯМР (300,0 МГц, DMSO) $\delta$ 12,31 (с, 1H), 8,71 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,20-8,16 (м, 2H), 7,32 (с, 1H), 7,19-7,11 (м, 1H), 5,20 (с, 1H), 4,24 (с, 1H), 3,99 (с, 1H), 3,01 (д, J=9,0 Гц, 1H), 2,70-2,64 (м, 2H), 2,36-2,27 (м, 3H), 1,94 (с, 1H), 1,71 (с, 2H) и 1,48 (с, 1H) м.д.
604	A	A	461,2	1,79	1H ЯМР (300,0 МГц, DMSO) $\delta$ 8,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,19-8,14 (м, 2H), 7,33 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,21 (т, J=5,9 Гц, 2H), 4,00-3,96 (м, 1H), 3,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,15 (д, J=8,9 Гц, 1H), 3,03-2,91 (м, 1H), 2,78 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,11-1,92 (м, 3H), 1,71 (с, 2H), 1,43-1,35 (м, 1H), 1,27 (с, 3H), 1,22 (с, 1H) и 1,14 (с, 3H) м.д.
605	C	C	391,07	1,425	1H ЯМР (300,0 МГц, DMSO) $\delta$ 12,51 (с, 1H), 8,72-8,57 (м, 3H), 8,35-8,32 (м, 3H), 7,94 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,02 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,33-3,24 (м, 4H), 2,29 (с, 1H) и 2,12-2,06 (м, 2H) м.д.
606	A	A	432,15	1,62	
607	C	C	433,18	1,87	1H ЯМР (300,0 МГц, DMSO) $\delta$ 12,48 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,32-8,29 (м, 3H), 7,68 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,77-4,73 (м, 1H), 4,27-4,10 (м, 2H), 3,76-3,40 (м, 2H), 3,19-3,04 (м, 2H) и 2,15-1,83 (м, 6H) м.д. 2,05 и 2,03 (ацетиловые ротамеры, два скрытых с, 3H)

608	A	A	433,36	2,88	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 9,03 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 4,64 (с, 1H), 4,27 (с, 1H), 2,97 (м, 2H), 2,30 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,06 (с, 2H), 1,91 (д, J=11,2 Гц, 2H), 1,64-1,23 (м, 5H), 0,99 (т, J=6,9 Гц, 3H) и 0,00 (TMS), м.д.
609	A	A	433,32	2,79	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,68 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,37 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,71-4,63 (м, 1H), 3,33 (д, J=11,6 Гц, 1H), 3,10 (м, 2H), 2,26 (м, 2H), 2,04 (м, 3H), 1,83 (м, 1H), 1,70-1,50 (м, 2H), 1,03 (м, 3H) и 0,00 (TMS) м.д.
610	A	C	449,42	1,52	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,85 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,98 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,20 (м, 1H), 3,82 (дд, J=3,9, 8,2 Гц, 1H), 3,55-3,45 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 3,23-3,07 (м, 1H), 2,86-2,77 (м, 2H), 2,68-2,59 (м, 1H), 2,44 (д, J=10,9 Гц, 1H), 2,15 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,07-1,94 (м, 2H), 1,65-1,56 (м, 1H) и 1,42-1,17 (м, 3H) м.д.
611	A	A	447,4	1,95	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,96 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,25-4,18 (м, 1H), 3,96-3,88 (м, 1H), 3,61 (т, J=6,2 Гц, 2H), 3,31 (с, 3H), 2,39 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,37 (д, J=17,1 Гц, 1H), 2,18 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,03-1,91 (м, 2H), 1,67 (кв, J=13,4 Гц, 1H) и 1,45-1,22 (м, 3H) м.д.
612	A	A	418,37	4,59	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,77 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,7 Гц, 2H), 8,26 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,46 (м, 1H), 2,39 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,92-1,35 (м, 8H) и 0,93 (т, J=7,7 Гц, 3H) м.д.
613	A	A	388,13	1,82	
614	A	A	459,35	3,06	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,32 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,18 (с, 2H), 7,31 (д, J=6,2 Гц, 1H), 6,10 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H), 3,04 (с, 1H), 2,79 (д, J=8,6 Гц, 1H), 2,59 (д, J=9,9 Гц, 2H), 2,26 (т, J=9,5 Гц, 2H), 1,94 (с, 1H), 1,72 (с, 2H) и 1,48 (с, 1H) м.д.

<b>615</b>	А	А	378,3	3,59	
<b>616</b>	С	С	378,3	3,74	
<b>617</b> (диа- стереом ер 1)	А	А	386,35	3,58	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,15 (с, Н), 9,58 (с, 1H), 9,49 (д, J=6,4 Гц, 1H), 9,23 (с, Н), 8,59 (с, Н), 8,52 (д, J=5,0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 4,52 (с, 1H), 3,34 (с, 1H), 3,17 (с, 1H), 2,11 (с, 2H), 1,96-1,85 (м, 4H), 1,5-1,2 (м, 2H) и -0,00 (с, Н) м.д.
<b>618</b> (диа- стереом ер 2)	А	А	386,34	3,16	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 13,13 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,51 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 4,61 (с, 1H), 3,33 (с, 1H), 3,17 (с, 1H), 2,16 (д, J=12,5 Гц, Н), 2,06 (с, 1H), 2,02-1,78 (м, 4H), 1,66-1,60 (м, 2H), 1,46 (м, 1H) и 0,00 (с, Н) м.д.
<b>619</b>	А	А	446,23	2,23	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,17 (д, J=6,9 Гц, 2H), 7,42 (с, 1H), 7,35 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,73 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,23 (с, 1H), 3,51 (д, J=5,8 Гц, 1H), 3,17 (дд, J=9,2, 17,9 Гц, 1H), 3,04 (д, J=10,9 Гц, 2H), 2,89 (с, 1H), 2,63 (д, J=5,6 Гц, 1H), 2,25 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,18-2,07 (м, 2H), 1,70 (д, J=11,3 Гц, 2H) и 1,43-1,35 (м, 1H) м.д.
<b>620</b>	В	А	400,41	1,92	
<b>621</b>	А	А	445,45	2,39	
<b>622</b>	А	А	431,42	2,46	
<b>623</b>	А	А	435,4	3,62	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,35-8,25 (м, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,51 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,02-4,60 (м, 3H), 4,37-4,20 (м, 3H), 3,62-3,40 (м, 2H), 3,17-2,62 (м, 2H), 2,10 (с, 1H) и 1,85-1,60 (м, 3H) м.д.
<b>624</b>	А	В	378,15	2,49	MeOH d4 8,8 (д, 1H); 8,2 (д, 1H); 8,1 (с, 1H); 7,9 (д, 1H); 4,2 (дд, 1H); 3,6 (дт, 1H); 3,4 (дд, 1H); 2,2 (ушир.д, 1H); 2,05 (ушир.д, 1H); 1,8 (дт, 1H); 1,6 (м, 1H); 1,4 (м, 2H).
<b>625</b>	А	А	378,34	2,42	MeOH d4 8,8 (д, 1H); 8,2 (д, 1H); 8,1 (с, 1H); 7,9 (д, 1H); 4,2 (дд, 1H); 3,6 (дт, 1H); 3,4 (дд, 1H); 2,2 (ушир.д, 1H); 2,05 (ушир.д, 1H); 1,8 (дт, 1H); 1,6 (м, 1H); 1,4 (м, 2H).

<b>626</b>	А	А	390,39	4,05	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,87 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,03 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,28 (CDCl <sub>3</sub> ), 6,8 (с, 1H), 4,67 (м, 1H), 2,1-1,88 (м, 4H), 1,8-1,50 (м, 7H), 0,99 (т, J=7,5 Гц, 3H) м.д.
<b>627</b> (диастереомер 1)	А	А	388,36	4,01	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,65 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,05 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,28 (с, CDCl <sub>3</sub> ), 6,75 (с, 1H), 6,06 (дд, J=10,7, 17,3 Гц, 1H), 5,32 (д, J=3,9 Гц, 1H), 5,18 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,66 (квин, J=4,0 Гц, 1H), 2,08-1,86 (м, 4H), 1,79-1,61 (м, 6H), 1pp
<b>628</b> (диастереомер 2)	А	А	388,37	3,65	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,62 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,28 (с, CDCl <sub>3</sub> ), 6,03 (дд, J=10,7, 17,3 Гц, 1H), 5,39-5,30 (м, 1H), 5,10 (д, J=10,7 Гц, 1H), 4,87-4,81 (м, 1H), 4,76-4,64 (м, 1H), 2,29-2,24 (м, 2H), 2,19-2,02 (м, 2H), 1,84-1,78 (м, 3H), 1,62-1,21 (м, 3H), м.д.
<b>629</b>	А	А	446,23	4,45	
<b>630</b>	А	А	390,36	3,95	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,72 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 4,65-4,60 (м, 1H), 2,66 (т, J=11,3 Гц, 1H), 2,46 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,17-2,04 (м, 3H) и 1,57-1,44 (м, 4H) м.д.
<b>631</b>	А	А	378,15	3,1	
<b>632</b>	А	А	378,15	2,97	
<b>633</b>	А	А	473,42	3,25	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,64 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,39 (т, J=11,9 Гц, 1H), 3,93-3,82 (м, 3H), 3,54-3,30 (м, 2H), 2,52-2,43 (м, 1H), 2,37-2,33 (м, 1H), 2,20 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,90-1,88 (м, 1H), 1,83-1,63 (м, 4H) и 1,59-1,26 (м, 3H) м.д.

634	A	A	433,21	3,47	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,61 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,37 (т, J=11,2 Гц, 1H), 3,95 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 2,42 (т, J=5,5 Гц, 3H), 2,20 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,03 (д, J=11,0 Гц, 2H) и 1,76-1,29 (м, 4H) м.д.
635	A	A	459,38	3,12	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,48-8,45 (м, 2H), 8,29-8,23 (м, 2H), 4,84 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,38 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,26-4,23 (м, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,77-3,62 (м, 2H), 2,36 (с, 1H), 2,18 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,02 (д, J=12,3 Гц, 2H), 1,70-1,25 (м, 4H) и 1,59 (с, 3H) м.д.
636	A	A	473,4	3,12	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,64 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,44-4,36 (м, 1H), 3,96-3,87 (м, 3H), 3,47-3,37 (м, 2H), 2,49-2,35 (м, 2H), 2,21 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,02 (д, J=11,9 Гц, 2H) и 1,83-1,23 (м, 8H) м.д.
637	A	A	474,43	2,39	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,33 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,44-4,35 (м, 2H), 4,21 (д, J=12,2 Гц, 1H), 4,04-3,92 (м, 2H), 3,58 (д, J=12,3 Гц, 1H), 3,23-3,08 (м, 2H), 2,37 (д, J=8,1 Гц, 1H), 2,23 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,05 (д, J=9,7 Гц, 2H), 1,72 (м, 2H) и 1,59-1,44 (м, 2H) м.д.
638	A	A	459,37	3,77	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,55 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,46-8,45 (м, 1H), 8,29-8,27 (м, 2H), 4,28 (д, J=6,1 Гц, 2H), 4,00-3,87 (м, 3H), 2,36-2,16 (м, 3H), 2,00-1,91 (м, 5H) и 1,75-1,41 (м, 4H) м.д.
639	C	C	472,46	2,39	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,66 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (д, J=4,7 Гц, 1H), 4,43-4,36 (м, 1H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,43 (д, J=10,3 Гц, 2H), 3,03 (т, J=10,6 Гц, 2H), 2,60 (с, 1H), 2,38 (д, J=10,2 Гц, 1H), 2,21 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,07-1,92 (м, 6H) и 1,74-1,30 (м, 4H) м.д.

<b>640</b> (диа- стереом ер 1)	A	A	447,41	3,37	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,43 (т, J=11,9 Гц, 1H), 4,14 (кв, J=6,1 Гц, 1H), 3,94 (т, J=11,9 Гц, 1H), 2,40-2,19 (м, 4H), 2,03 (д, J=8,2 Гц, 2H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,59-1,44 (м, 3H) и 1,18 (д, J=6,1 Гц, 3H) м.д.
<b>641</b> (диа- стереом ер 2)	A	A	447,41	3,47	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,43 (т, J=11,9 Гц, 1H), 4,14 (кв, J=6,1 Гц, 1H), 3,94 (т, J=11,9 Гц, 1H), 2,40-2,19 (м, 4H), 2,03 (д, J=8,2 Гц, 2H), 1,78-1,69 (м, 1H), 1,59-1,44 (м, 3H) и 1,18 (д, J=6,1 Гц, 3H) м.д.
<b>642</b>	A	A	433,38	3,52	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,68 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,98 (м, 1H), 2,41 (с, 1H), 2,23 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,04 (д, J=11,0 Гц, 2H) и 1,77-1,36 (м, 7H) м.д.
<b>643</b>	A	A	404,36	3,3	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,98 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,26-5,22 (м, 1H), 2,17-2,10 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 4H), 1,68-1,59 (м, 3H) и 1,36 (с, 3H) м.д.
<b>644</b>	C	C	418,4	3,37	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,87 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,26-5,23 (м, 1H), 2,14-2,09 (м, 1H), 1,96-1,72 (м, 6H), 1,59 (с, 3H) и 0,87 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.д.
<b>645</b>	A	A	418,41	3,37	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,87 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,25-5,23 (м, 1H), 2,17-2,09 (м, 1H), 1,98-1,74 (м, 6H), 1,58 (м, 3H) и 0,87 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.д.

646	A	A	392,35	3,35	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20-8,15 (м, 2H), 4,57-4,54 (м, 1H), 4,4-4,3 (с, 1H), 4,08-4,01 (м, 1H), 3,37-3,29 (м, 2H), 3,17 (д, J=5,3 Гц, 1H), 2,50 (квин, J=1,7 Гц, ДМСО), 1,99 (с, 1H), 1,91 (д, J=3,6 Гц, 1H), 1,77-1,65 (м, 6H), 1,59 (д, J=7,5 Гц, 1H)
647	A	A	474,4	3,59	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,56 (с, 1H), 8,50 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,30 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 4,26 (т, J=11,2 Гц, 1H), 3,82 (т, J=11,1 Гц, 1H), 3,65-3,61 (м, 4H), 3,39-3,36 (м, 4H), 2,36 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,17 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,02 (д, J=10,2 Гц, 2H) и 1,70-1,32 (м, 4H) м.д.
648	A	A	489,38	3,67	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,65 (с, 1H), 8,52 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=2,9, 5,5 Гц, 1H), 4,39 (с, 1H), 4,06-3,54 (м, 7H), 2,55-2,38 (м, 2H), 2,19 (д, J=10,7 Гц, 1H), 2,03-1,99 (м, 3H) и 1,69-1,24 (м, 5H) м.д.
649	A	A	475,37	3,32	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,79 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,44 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,22 (дд, J=4,4, 6,0 Гц, 1H), 4,53-4,45 (м, 1H), 4,21-3,50 (м, 5H), 2,52-2,43 (м, 1H), 2,27-2,04 (м, 5H) и 1,72-1,27 (м, 4H) м.д.
650	A	A	461,38	3,79	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,56-8,54 (м, 2H), 8,34 (с, 1H), 8,30 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,29 (т, J=11,4 Гц, 1H), 3,93 (т, J=11,6 Гц, 1H), 3,54 (с, 2H), 2,34 (д, J=10,8 Гц, 1H), 2,18 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,3 Гц, 2H), 1,73-1,37 (м, 4H) и 1,15 (с, 6H) м.д.
651	A	A	473,41	4,1	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,56-8,51 (м, 2H), 8,33-8,29 (м, 2H), 4,30 (д, J=3,0 Гц, 1H), 3,98 (дд, J=11,5, 23,4 Гц, 2H), 3,83-3,79 (м, 1H), 3,55 (т, J=8,9 Гц, 1H), 2,35 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,19 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,03-1,90 (м, 4H) и 1,73-1,37 (м, 8H) м.д.

652	А	А	459,41	3,86	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,42 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,51-4,43 (м, 1H), 4,02-3,88 (м, 3H), 3,86-3,78 (м, 2H), 3,07-3,02 (м, 1H), 2,42 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,25 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,19-2,06 (м, 4H) и 1,79-1,35 (м, 4H) м.д.
653	А	А	418,4	3,37	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,19 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=3,7 Гц, 1H), 4,90 (м, 1H), 2,12 (м, 2H), 1,76-1,58 (м, 7H) и 0,86 (т, J=7,3 Гц, 3H) м.д.
654	В	В	411,37	2,87	
655 (диастереомер 1)	А	А	376,39	3,93	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,63 (с, 1H), 8,85-8,82 (м, 1H), 8,27 (дд, J=2,4, 12,5 Гц, 1H), 8,17-8,14 (м, 1H), 8,03 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,84 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,58 (дкв, J=3,9, 15,7 Гц, 1H), 2,26 (д, J=12,0 Гц, 2H), 2,09-1,95 (м, 2H), 1,84-1,75 (м, 3H), 1,47-1,32 (м, 5H) и 1,22 (тд, J=12,4, 5,2 Гц, 1H) м.д.
656 (диастереомер 2)	А	А	376,38	4,01	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,54 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,04 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,66 (с, 1H), 4,62-4,59 (м, 1H), 1,96-1,88 (м, 4H), 1,81 (дд, J=4,5, 14,9 Гц, 2H) и 1,68-1,57 (м, 5H) м.д.
657	С	С	394,41	2,97	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, DMSO) δ 12,41 (с, 1H), 8,80 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 4,80-4,50 (м, 3H), 4,47 (дд, J=7,5, 14,8 Гц, 1H), 3,89 (дд, J=5,3, 6,3 Гц, 1H), 3,77 (дд, J=5,1, 5,0 Гц, 1H), 3,50-3,37 (м, 2H), 2,36-2,24 (м, 1H), 2,04 (дд, J=8,3, 13,5 Гц, 1H), 1,99 (с, 1H), 1,27 (тд, J=8,4, 4,4 Гц, 1H) и 1,21 (с, 1H) м.д.
658	А	А	459,29	3,5	
659	А	А	445,21	3,41	
660	А	А	445,21	3,35	
661	А	А	395,17	2,13	

662	A	A			1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=2,8, 9,8 Гц, 1H), 8,27 (кв, J=1,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,49 (м, 1H), 4,39 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,24-4,21 (м, 1H), 3,64-3,61 (м, 1H), 3,05-3,02 (м, 1H), 2,77 (т, J=9,7 Гц, 1H), 2,36 (ддд, J=4,8, 12,7, 12,7 Гц, 2H), 2,18-2,12 (м, 2H), 1,95-1,91 (м, 1H), 1,76-1,72 (м, 1H) и 1,66-1,41 (м, 2H) м.д.
663	A	A	445,34	2,64	
664	A	A	431,26	2,48	
665	A	A	431,26	2,53	
666	D		428,3	2,6	
667	D		414,5	1,4	
668		A	429,3	3,51	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18-8,16 (м, 2H), 7,38 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,22-4,17 (м, 1H), 3,31-3,16 (м, 3H), 2,90 (м, 1H), 2,40 (т, J=10,2 Гц, 2H), 2,00-1,95 (м, 1H), 1,77-1,60 (м, 2H) и 1,50-1,38 (м, 1H) м.д.
669	A	A	386,08	2,26	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,31 (с, 1H), 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,17 (м, 2H), 7,47 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,30-4,20 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,07-3,03 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 1H), 2,29-2,10 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,87-1,65 (м, 2H) и 1,49-1,40 (м, 1H) м.д.
670	C	C	559,42	3,57	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,64 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,96 (м, 1H), 4,84-4,80 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,29-4,19 (м, 3H), 3,54-3,47 (м, 1H), 3,15-3,07 (м, 1H), 2,68-2,58 (м, 1H), 1,92 (с, 3H), 1,59-1,51 (м, 4H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H) и 0,89 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.д.
671	C	C	531,4	3,14	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,66 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 6,97 (м, 1H), 4,82-4,79 (м, 1H), 4,34 (м, 1H), 4,25 (дд, J=7,6, 10,1 Гц, 1H), 3,54-3,47 (м, 2H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,65-2,57 (м, 1H), 1,91 (с, 3H), 1,59 (м, 4H), 0,95 (т, J=7,4 Гц, 3H) и 0,89 (т, J=7,4 Гц, 3H) м.д.

Таблица 2

IC<sub>50</sub>, EC<sub>50</sub>, ЯМР и ЖХМС данные для соединений фиг. 4 и 5

Соед. №	IC <sub>50</sub>	EC <sub>50</sub>	ЖХМС_Плюс	ЖХМС_RT	ЯМР
<b>672</b>	A	A	432,28	3,83	
<b>673</b>	A	A	448,28	3,81	
<b>674</b>	A	A	405,15	3,16	
<b>675</b>	C	C	428,32	2,2	
<b>676</b>	A	A	445,34	2,45	
<b>677</b>	A	A	404,38	3,32	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21-8,19 (м, 2H), 7,97 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,81 (дд, J=2,8, 9,4 Гц, 1H), 2,24-2,16 (м, 1H), 2,11-2,05 (м, 1H), 1,74 (м, 2H), 1,63-1,52 (м, 4H) и 1,26 (с, 3H) м.д.
<b>678</b>	A	A	388,44	3,13	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,67 (дд, J=2,4, 9,1 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,34-8,31 (м, 2H), 5,27-5,23 (м, 1H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,88-1,80 (м, 4H), 1,66-1,56 (м, 3H) и 1,35 (с, 3H) м.д.
<b>679</b>	A	A	471,06	3,28	
<b>680</b>	A	A	471,19	3,31	
<b>681</b>	A	A	447,5	3,65	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,36 (т, J=2,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,42 (т, J=3,8 Гц, 1H), 3,89 (т, J=3,5 Гц, 1H), 2,33 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,22 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,00 (д, J=11,8 Гц, 2H), 1,78-1,39 (м, 4H) и 1,34 (д, J=8,3 Гц, 6H) м.д.
<b>682</b>	A	A	473,49	3,96	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,68 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,49 (д, J=0,8 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,47-4,38 (м, 1H), 3,94-3,87 (м, 3H), 2,33-2,19 (м, 3H), 2,04-1,88 (м, 3H), 1,90-1,73 (м, 2H), 1,73-1,41 (м, 4H) и 1,36 (д, J=8,6 Гц, 3H) м.д.

683	A	A	417,49	3,85	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,67 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,46-4,36 (м, 1H), 3,95-3,87 (м, 1H), 2,35 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,23-2,16 (м, 3H), 2,02 (д, J=10,5 Гц, 2H), 1,77-1,64 (м, 1H), 1,58-1,43 (м, 2H), 1,40-1,23 (м, 1H) и 1,11 (т, J=7,6 Гц, 3H) м.д.
684	A	A	429,49	3,86	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,61 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,42-4,32 (м, 1H), 3,96-3,88 (м, 1H), 2,35 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,19 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,04-2,00 (м, 2H), 1,72-1,27 (м, 5H) и 0,88-0,70 (м, 4H) м.д.
685	A	A	431,49	3,87	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,60 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,56-8,52 (м, 1H), 8,33 (дд, J=2,3, 5,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,39-4,30 (м, 1H), 3,94-3,86 (м, 1H), 2,48-2,34 (м, 2H), 2,17 (д, J=11,8 Гц, 1H), 1,99 (д, J=11,8 Гц, 2H), 1,71-1,67 (м, 1H), 1,62-1,27 (м, 3H) и 1,10 (д, J=6,1 Гц, 6H) м.д.
686	A	A	443,49	3,99	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,62 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,43-4,32 (м, 1H), 4,00-3,92 (м, 1H), 2,31 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,21 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,04-1,97 (м, 2H), 1,76-1,58 (м, 2H), 1,53-1,33 (м, 2H), 1,32 (с, 3H), 1,18-1,03 (м, 2H) и 0,63-0,55 (м, 2H) м.д.
687	A	C	450,2	3,43	
688	A	A	475,41	4,65	
689	A	A	445,47	3,7	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,69 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,48-4,41 (м, 1H), 4,00-3,93 (м, 1H), 2,35 (д, J=6,0 Гц, 1H), 2,22 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,03 (д, J=13,0 Гц, 2H), 1,74-1,35 (м, 4H), 1,18-1,14 (м, 2H) и 0,99-0,86 (м, 2H) м.д.

690	A	A	469,47	3,84	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,33 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,17 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,27-4,17 (м, 1H), 3,67 (с, 3H), 3,64 (с, 3H), 3,21-3,16 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 3H), 2,33-2,20 (м, 2H), 1,99-1,94 (м, 1H), 1,80-1,60 (м, 2H) и 1,47-1,35 (м, 1H) м.д.
691	A	A			
692	A	A	420,3	3,13	
693	A	A	448,32	3,51	
694	A	A	420,3	2,94	
695	A	A	448,32	3,3	
696	A	A	390,42	3,29	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,55 (ушир.с, 1H), 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,10 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,94 (ушир.с, 1H), 4,11 (ушир.с, 1H), 2,26-2,02 (м, J=10,7 Гц, 3H), 2,00-1,69 (м, J=32,8, 20,4 Гц, 4H), 1,68-1,21 (м, 5H)
697	A	A	447,49	3,91	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,71 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,46-4,38 (м, 1H), 3,69-3,61 (м, 1H), 2,37 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,18 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,07-1,98 (м, 2H), 1,74-1,62 (м, 1H), 1,57-1,39 (м, 2H), 1,39-1,25 (м, 1H) и 1,19 (д, J=6,1 Гц, 6H) м.д.
698	A	A	447,48	3,6	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,71 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,46-4,39 (м, 1H), 3,93 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,62 (т, J=11,5 Гц, 1H), 2,38 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,18 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,71-1,49 (м, 4H), 1,35-1,22 (м, 2H) и 0,93 (с, 3H) м.д.
699	A	A	461,51	4,18	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,70 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,46-4,39 (м, 1H), 3,77 (д, J=6,5 Гц, 2H), 3,70-3,62 (м, 1H), 2,38 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,18 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,88-1,84 (м, 1H), 1,71-1,28 (м, 4H) и 0,91 (д, J=4,5 Гц, 6H) м.д.

700	A	A	433,49	4	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,70 (с, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,46-4,38 (м, 1H), 4,01 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 3,66 (т, J=11,7 Гц, 1H), 2,38 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,18 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,07-1,99 (м, 2H), 1,75-1,62 (м, 1H), 1,57-1,39 (м, 2H) и 1,36-1,19 (м, 4H) м.д.
701	A	A	457,48	4,03	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,69 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,37 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,37 (т, J=11,6 Гц, 1H), 3,70-3,57 (м, 1H), 2,37 (д, J=10,7 Гц, 1H), 2,17 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,07-1,98 (м, 2H), 1,78 (с, 3H) и 1,70-1,22 (м, 4H) м.д.
702	A	A	443,46	3,84	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,69 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,61 (с, 1H), 4,41 (т, J=11,7 Гц, 1H), 3,65-3,53 (м, 3H), 2,37 (д, J=8,2 Гц, 1H), 2,17 (д, J=10,9 Гц, 1H), 2,02 (т, J=13,2 Гц, 2H) и 1,70-1,27 (м, 4H) м.д.
703	A	A	417,52	3,66	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,54 (с, 1H), 8,39 (дд, J=2,7, 9,1 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,49-4,41 (м, 1H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,41 (с, 3H), 2,35 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,21 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,02 (д, J=11,7 Гц, 2H) и 1,73-1,36 (м, 4H) м.д.
704	A	A	457,56	3,77	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,51 (с, 1H), 8,39 (д, J=9,1 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,4 Гц, 1H), 4,41 (т, J=11,3 Гц, 1H), 4,03 (д, J=10,5 Гц, 1H), 3,91 (т, J=11,3 Гц, 1H), 3,79-3,76 (м, 1H), 3,51 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,31 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,20 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,00-1,89 (м, 4H) и 1,67-1,33 (м, 8H) м.д.
705	A	A	403,49	3,47	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,54 (с, 1H), 8,40 (дд, J=2,6, 9,1 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,43 (т, J=11,7 Гц, 1H), 3,68-3,61 (м, 4H), 2,39 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,19 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,03-1,99 (м, 2H) и 1,65-1,25 (м, 4H) м.д.

<b>706</b>	A	A	458,53	3,42	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,52 (с, 1H), 8,37 (дд, J=2,7, 9,1 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,43 (т, J=11,8 Гц, 1H), 3,81 (т, J=11,6 Гц, 1H), 3,65-3,62 (м, 4H), 3,37-3,34 (м, 4H), 2,35 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,22 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,0 Гц, 2H) и 1,66-1,29 (м, 4H) м.д.
<b>707</b>					
<b>708</b>	A	A	432,5	3,49	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,22-5,19 (м, 1H), 2,15-2,10 (м, 1H), 2,01-1,72 (м, 6H), 1,64-1,53 (м, 3H), 1,40-1,13 (м, 2H) и 0,90 (т, J=7,2 Гц, 3H) м.д.
<b>709</b> (энантио- мер 1, см. <b>710</b> )	A	A	390,46	4,11	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,89 (с, 1H), 8,86 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,16 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 6,81 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,65-4,61 (м, 1H), 2,04 (д, J=12,8 Гц, 1H), 1,87-1,84 (м, 3H), 1,77-1,71 (м, 3H), 1,65-1,55 (м, 2H), 1,38-1,22 (м, 3H) и 0,92-0,85 (м, 3H) м.д.
<b>710</b> (энантио- мер 2, см. <b>709</b> )	A	A	390,47	4,02	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,15 (с, 1H), 8,90 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=2,4, 7,3 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,05-8,02 (м, 1H), 7,30 (д, J=11,4 Гц, 1H), 4,85 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,68-4,55 (м, 1H), 2,30-2,24 (м, 2H), 2,10-1,95 (м, 1H), 1,81-1,72 (м, 5H), 1,66-1,49 (м, 2H), 1,45-1,16 (м, 3H) и 1,01-0,90 (м, 3H) м.д.
<b>711</b>	C	C	503,52	2,91	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,94 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,45-8,31 (м, 2H), 5,25 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,15-3,95 (м, 2H), 3,84 (т, J=10,8 Гц, 2H), 3,52 (т, J=14,1 Гц, 3H), 3,26-3,03 (м, 3H), 2,66 (с, 2H), 2,40-2,13 (м, 3H), 2,02 (д, J=32,7 Гц, 4H), 1,82-1,46 (м, 3H).

712	A	A	402,47	3,98	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,28 (с, 1H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,11 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,98-5,84 (м, 1H), 5,06 (с, 1H), 5,02 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,52-4,42 (м, 1H), 4,20 (с, 1H), 2,19 (д, J=7,3 Гц, 2H), 2,06 (д, J=11,8 Гц, 1H), 1,95-1,77 (м, 2H), 1,57 (д, J=12,0 Гц, 2H), 1,44 (т, J=12,3 Гц, 1H) и 1,28-1,16 (м, 2H) м.д.
713	A	A	402,49	4,13	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,00-5,86 (м, 1H), 5,09-5,03 (м, 2H), 4,67 (с, 1H), 4,36-4,33 (м, 1H), 2,33 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,86-1,70 (м, 3H) и 1,65-1,35 (м, 5H) м.д.
714	A	A	435,34	3,3	
715	A	A	491,39	3,68	
716	A	A	477,37	3,75	
717	A	A	436,48	3,71	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,79 (дд, J=2,4, 5,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=1,5, 4,0 Гц, 1H), 7,35 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,73 (т, J=3,9 Гц, 1H), 4,55-4,51 (м, 2H), 3,85-3,82 (м, 1H), 2,02-1,87 (м, 3H), 1,72-1,41 (м, 5H) и 1,31-1,19 (м, 2H) м.д.
718	A	A	436,49	3,6	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,29 (с, 1H), 8,71 (т, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=2,8, 4,5 Гц, 1H), 8,15 (т, J=3,7 Гц, 1H), 7,52 (т, J=7,7 Гц, 1H), 4,97 (д, J=16,0 Гц, 1H), 4,77 (дд, J=3,8, 10,5 Гц, 1H), 4,54 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,32 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 2,00-1,97 (м, 2H), 1,82-1,63 (м, 4H) и 1,59-1,45 (м, 4H) м.д.
719	A	A	443,5	4,07	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,58 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,36-8,23 (м, 4H), 7,81 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,17 (д, J=7,5 Гц, 1H), 2,94 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,43-2,35 (м, 1H), 2,14-1,22 (м, 8H), 0,91-0,80 (м, 1H), 0,40-0,31 (м, 2H) и 0,20-0,10 (м, 2H) м.д.

720	A	A	459,5	3,99	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,72 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,45 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,39-8,37 (м, 2H), 4,42-4,08 (м, 3H), 4,02-3,88 (м, 2H), 3,64-3,57 (м, 1H), 3,18-3,12 (м, 3H) и 2,12-1,19 (м, 9H) м.д.
721	A	A	417,5	3,93	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,31 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,53 (д, 1H), 4,19-4,06 (м, 1H), 3,05 (дд, J=5,6, 7,1 Гц, 2H), 2,33 (м, 1H), 2,13-1,20 (м, 8H) и 0,98 (т, 3H) м.д.
722	A	A	447,52	4,11	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 13,14 (с, 1H), 9,50-9,45 (м, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,58 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,49 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 5,60 (с, H), 5,50 (с, 1H), 4,39 (с, 1H), 2,94 (д, J=7,3 Гц, 1H), 2,81 (квин, J=6,3 Гц, 1H), 2,51 (с, H), 2,32 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,08 (с, 2H), 1,87-1,64 (м, 4H), 1,17 (т, J=7,2 Гц, 3H) и -0,00 (с, H) м.д.
723	A	A	445,5	4,03	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,66 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,51-4,28 (м, 1H), 4,01-3,80 (м, 1H), 2,40-2,15 (м, 2H), 2,11-1,86 (м, 2H), 1,84-1,26 (м, 4H), 1,18 (с, 9H)
724	A	A	428,45	3,69	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,69 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,7 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,52-4,34 (м, 1H), 4,02-3,84 (м, J=11,5 Гц, 1H), 3,52 (с, 2H), 2,40 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,22 (д, J=10,9 Гц, 1H), 2,14-1,97 (м, 2H), 1,81-1,23 (м, 4H)
725	A	A	446,48	2,47	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,37 (т, J=7,8 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,56-4,37 (м, 1H), 4,13-3,98 (м, 1H), 3,93 (с, 2H), 2,92 (д, J=3,6 Гц, 6H), 2,43 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,22 (д, J=12,4 Гц, 1H), 2,07 (т, J=13,1 Гц, 2H), 1,83-1,24 (м, 4H)

726	A	A	443,53	3,92	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,61 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,47-4,24 (м, 1H), 4,01-3,77 (м, 1H), 3,14-2,98 (м, 1H), 2,41-1,01 (м, 14H)
727	A	A	457,51	4,04	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,51-4,30 (м, 1H), 4,04-3,80 (м, 1H), 3,25-3,04 (м, 1H), 2,39 (д, J=20,1 Гц, 1H), 2,22 (д, J=12,3 Гц, 1H), 2,02 (д, J=12,9 Гц, 2H), 1,94-1,24 (м, 4H), 1,12 (дд, J=10,1, 3,0 Гц, 6H), 1,04-0,94 (м, J=9,4, 4,3 Гц, 1H), 0,75-0,62 (м, 1H)
728	A	A	459,56	4,17	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,68 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,49 (д, J=22,9 Гц, 1H), 8,36 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,53-4,27 (м, J=11,6, 8,2, 3,7 Гц, 1H), 4,02-3,83 (м, J=15,7, 7,7 Гц, 1H), 2,37 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,22 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,06 (д, J=14,0 Гц, 2H), 2,06 (с, 2H), 1,82-1,15 (м, 4H), 1,01 (с, 9H)
729	A	A	486,54	2,78	
730	A	A	488,52	3,82	
731	C	C			(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 12,33 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 2H), 8,72 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,13 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,2 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 4,04-4,02 (м, 1H), 2,17-2,00 (м, 5H), 1,63-1,39 (м, 4H)
732	A	A			(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): 12,33 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,12 (д, J=4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8 Гц, 1H), 4,3 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,04-3,97 (м, 1H), 3,48-3,43 (м, 1H), 3,38-3,34 (м, 2H), 2,09-2,0 (м, 1H), 1,95-1,93 (м, 1H), 1,81-1,25 (м, 7H)
733	A	A			(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 12,33 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,27 (д, J=2 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,11 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,39 (д, J=6,4 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 4,05 (ушир.с, 1H), 2,39 (с, 1H), 2,14-2,12 (м, 2H), 1,77-1,61 (м, 6H)

734	A	A	443,4	3,39	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,71 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 3,91 (с, 1H), 3,77-3,50 (м, 2H), 2,35 (д, J=10,0 Гц, 1H), 2,22 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,02 (д, J=11,7 Гц, 2H), 1,71 (д, J=14,0 Гц, 1H), 1,38 (тдд, J=16,2, 11,9, 4,6 Гц, 6H), 1,08 (т, J=5,5 Гц, 3H), 1,04-0,94 (м, 1H), 0,61-0,49 (м, 1H)
735	A	A	529,46	4,62	
736	A	A	489,4	4,56	
737	A	A	485,44	4,57	
738	A	A	439,37	3,31	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,60 (д, J=37,9 Гц, 1H), 8,33 (д, J=23,9 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,00 (т, J=54,0 Гц, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,01 (с, 1H), 2,47-2,31 (м, 2H), 2,23 (д, J=10,9 Гц, 1H), 2,12-1,97 (м, 2H), 1,77-1,17 (м, 5H), 0,95-0,83 (м, 1H)
739	A	C	486,52	2,16	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,65 (д, J=45,0 Гц, 1H), 8,34 (д, J=23,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,22 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,01 (с, 1H), 3,72 (с, 1H), 3,45 (с, 1H), 3,10 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,82 (д, J=12,1 Гц, 3H), 2,36 (с, 1H), 2,28-1,25 (м, 16H)
740	A		447,53	3,98	1H ЯМР (300 МГц, MeCD) $\delta$ 8,73 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,25 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,89-4,8 (м, 1H), 3,02-2,95 (м, 2H), 2,86 (д, J=0,5 Гц, 1H), 2,65 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,46 (д, J=12,2 Гц, 1H), 2,03-1,98 (м, 1H), 1,9-1,8 (м, 1H), 1,78-1,68 (м, 1H), 1,5-1,3 (м, 2H), 0,95 (т, J=7,3 Гц, 3H) и 0,0 (с, TMS)
741	A		470,46	3,82	1H ЯМР (300 МГц, DMSO) $\delta$ 12,32 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,1 Гц, 1H), 5,77 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 3,73 (дд, J=10,1, 6,3 Гц, 6H), 2,30-2,15 (м, 1H), 2,04-1,86 (м, 1H), 1,85-1,50 (м, 6H)

742	A		470,49	3,7	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,30 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,38 (с, 1H), 4,55-4,36 (м, 1H), 3,71 (д, J=3,1 Гц, 3H), 3,68 (д, J=3,2 Гц, 3H), 2,16-2,01 (м, 2H), 2,00-1,72 (м, 3H), 1,71-1,41 (м, 2H), 1,39-1,18 (м, 1H)
743	A	A	419,34	2,86	
744	A	A	419,34	2,61	
745	A	A	447,5	3,8	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,70 (д, J=18,1 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,38 (д, J=10,4 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,95 (д, J=15,2 Гц, 3H), 2,25 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,09 (с, 2H), 1,98-1,39 (м, J=62,5 Гц, 5H)
746 (рацеми- ческая смесь диастереом еров 1 по отношению 1-ОН к циклодекси льному кольцу см. 755)	A	A	422,48	3,6	
747	A	A	448,48	3,42	
748	A		448,5	3,51	
749	A	A	422,47	3,6	
750	A	A	447,36	3,07	
751	A	A	433,35	2,88	
752	A	A	447,36	2,78	
753	A	A	454,4	3,32	
754	A	C	406,35	3,16	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,37-4,57 (м, 49H), 2,42 (дд, J=13,3, 4,2 Гц, 2H), 2,15 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,07-1,87 (м, 3H), 1,77 (дд, J=18,1, 8,6 Гц, 3H)

<b>755</b> (рацемическая смесь диастереомеров 2 по отношению 1-ОН к циклогексильному кольцу см. 746)	А	С	406,35	3,03	
<b>756</b>	А	А	472,45	2,24	
<b>757</b>	А	А	399,52	3,29	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 9,00 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,52 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,33 (д, J=5,3 Гц, 1H), 7,69 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,54-4,32 (м, 1H), 4,18-3,99 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,40 (с, 3H), 2,44 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,13 (д, J=10,9 Гц, 1H), 1,97 (т, J=13,6 Гц, 2H), 1,77-1,28 (м, 4H)
<b>758</b>	А	А	427,4	3,26	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,71 (дд, J=14,6, 2,9 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,42 (т, J=11,9 Гц, 1H), 3,95 (т, J=11,6 Гц, 1H), 2,39 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,27-2,12 (м, 1H), 2,03 (д, J=10,0 Гц, 2H), 1,95 (с, 1H), 1,70 (д, J=13,1 Гц, 1H), 1,61-1,18 (м, 8H)
<b>759</b>	А	А	460,48	2,15	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,72 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,57-8,44 (м, 1H), 8,38 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,45 (с, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,86 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,97-2,80 (м, 7H), 2,47 (с, 1H), 2,22 (д, J=11,5 Гц, 1H), 2,06 (д, J=11,1 Гц, 2H), 1,84-1,19 (м, 9H)
<b>760</b>	А	А			{400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> }: 12,35 (ушир.с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2 Гц, 1H), 8,2-8,17 (м, 2H), 6,97 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,6-4,54 (м, 1H), 4,5 (ушир.с, 1H), 3,58-3,48 (м, 2H), 2,57 (с, 1H), 2,33-2,227 (м, 2H), 1,76-1,69 (м, 2H), 1,61-1,59 (м, 1H), 1,43-1,32 (м, 2H)

761	A	A			(400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): 12,35 (ушир.с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2 Гц, 1H), 8,2-8,17 (м, 2H), 6,97 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,6-4,55 (м, 1H), 4,5 (ушир.с, 1H), 3,58-3,5 (м, 2H), 2,56 (с, 1H), 2,33-2,227 (м, 2H), 1,76-1,69 (м, 2H), 1,61-1,59 (м, 1H), 1,43-1,32 (м, 2H)
762	A	A	406,35	3,23	
763	A	A	406,35	3,06	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,70 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,37 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,37-4,57 (м, 49H), 3,38-3,26 (м, 26H), 2,42 (дд, J=13,3, 4,2 Гц, 2H), 2,15 (д, J=10,4 Гц, 1H), 2,07-1,87 (м, 3H), 1,77 (дд, J=18,1, 8,6 Гц, 3H)
764	A	A	420,36	3,2	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,70 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,91-4,77 (м, 27H), 3,77 (с, 3H), 3,38-3,26 (м, 39H), 2,45 (дд, J=13,2, 3,8 Гц, 2H), 2,20 (д, J=9,8 Гц, 1H), 2,06 (с, 1H), 2,00-1,82 (м, 3H), 1,82-1,23 (м, 5H)
765	A	A	453,38	3,34	
766	A	A	449,41	3,4	
767	A	A	487,42	3,56	
768	A	A	486,46	2,24	
769	A	C	415,5	2,75	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,84 (с, 1H), 8,31 (с, 2H), 6,99 (с, 1H), 4,42 (с, 1H), 4,08 (с, 1H), 3,90 (с, 2H), 3,42 (с, 3H), 2,40 (с, J=20,9 Гц, 1H), 2,26-1,85 (м, J=27,0 Гц, 3H), 1,79-1,20 (м, 4H)
770	A	A	469,44	3,22	ЯМР 1H (MeOH-d <sub>4</sub> ): 9,0 (с, 1H), 8,6 (м, 2H), 8,3 (м, 2H), 8,1 (с, 1H), 4,5 (м, 1H), 4,1 (м, 1H), 3,9 (с, 3H), 1,3-2,6 (м, 10H)
771	A	A	472,45	2,21	
772	A	A	455,43	2,97	
773	A	A	451,4	3,31	ЯМР 1H (MeOH-d <sub>4</sub> ): 8,7 (с, 1H), 8,5 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 8,2 (д, 1H), 4,7 (с, 1H), 4,15-4,5 (м, 4H), 3,7 (т, 1H), 2,4 (м, 1H), 2,2 (м, 1H), 2,0 (т, 2H), 1,2-1,8 (м, 4H)

774	A	C	472,45	2,21	ЯМР $^1\text{H}$ (MeOH- $d_4$ ): 8,7 (д, 2H), 8,3 (д, 2H), 4,4 (м, 1H), 3,6-4,0 (м, 3H), 3,3 (с, 3H), 2,9 (м, 3H), 2,0-2,5 (м, 6H), 1,2-1,8 (м, 4H)
775	A	A	435,34	3,21	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 7,40 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,71 (дт, $J=13,2$ , 6,7 Гц, 1H), 2,55 (дт, $J=18,3$ , 9,2 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 0,90-0,67 (м, 2H), 0,58 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 0,53-0,37 (м, 2H), 0,37-0,18 (м, 1H).
776	A	A	392,34	2,9	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 7,40 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,21 (с, 1H), 7,10 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,71 (дт, $J=13,2$ , 6,7 Гц, 1H), 2,55 (дт, $J=18,3$ , 9,2 Гц, 1H), 2,26 (с, 3H), 0,90-0,67 (м, 2H), 0,58 (д, $J=13,5$ Гц, 1H), 0,53-0,37 (м, 2H), 0,37-0,18 (м, 1H)
777	C	C	410,32	2,37	
778	A	A	507,53	3,54	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, DMSO) $\delta$ 12,32 (с, 1H), 8,72 (дд, $J=4,9$ , 2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,22-8,09 (м, 2H), 7,45 (дд, $J=16,1$ , 8,1 Гц, 1H), 6,85 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 4,51-4,41 (м, 1H), 4,32-4,16 (м, 2H), 3,84-3,71 (м, 2H), 3,60 (с, 1H), 3,26 (д, $J=2,6$ Гц, 3H), 2,70-2,56 (м, $J=22,6$ Гц, 1H), 2,45 (с, 1H), 2,17-1,92 (м, 2H), 1,77-1,41 (м, 4H), 1,33-1,11 (м, 2H)
779	A	A	433,42	3,22	$^1\text{H}$ ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,72 (д, $J=2,2$ Гц, 2H), 8,48 (с, 2H), 8,34 (дд, $J=23,7$ , 3,9 Гц, 3H), 4,99 (д, $J=5,4$ Гц, 3H), 4,88 (с, 1H), 4,85-4,67 (м, 32H), 3,44-2,95 (м, 44H), 2,29 (дд, $J=13,5$ , 4,1 Гц, 3H), 2,11 (д, $J=9,5$ Гц, 2H), 2,04-1,80 (м, 7H), 1,76 (с, 3H), 1,13 (т, $J=7,2$ Гц, 4H)
780	A	A	487,36	3,57	
781	A	A	394,32	2,81	
782	A	A	424,5	3,96	
783	A	A	456,39	2,9	
784	A	A	473,41	3,29	
785	A	A	461,44	3,59	
786	A	A	419,34	3,01	

787	A	A	382,399	2,47	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,36 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,18 (д, J=4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=7,2 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 4,27 (ушир.с, 1H), 2,15-2,06 (м, 6H), 1,75-1,69 (м, 2H)
788	A	A	362,399	2,68	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,34 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,72 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,5 (д, J=6 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 4,42 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 4,04 (т, J=3,6 Гц, 1H), 3,88 (с, 1H), 1,89-1,6 (
789	A	A			1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,90 (с, 1H), 8,96 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,42 (д, J=5,1 Гц, 2H), 7,85 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,22 (д, J=7,8 Гц, 1H), 3,34-3,17 (м, 7H) и 2,09-1,26 (м, 9H) м.д.
790	A	A	406,49	3,87	1H ЯМР (300,0 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 14,46 (с, 1H), 8,81 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J=11,5 Гц, 1H), 4,59 (д, J=3,1 Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 2,04-1,70 (м, 8H), 1,68 (м, 2H) и 0,00 (с, 1H) м.д.
791	A	A	434,38	3,26	
792	A	A	434,38	2,9	
793	A	A	406,5	3,69	1H ЯМР (300,0 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,47 (с, 1H), 8,93 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,16 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,06 (д, J=3,4 Гц, 1H), 7,28 (с, 1H), 4,85 (с, 1H), 4,75 (м, 1H), 4,01-3,97 (м, 2H), 3,07 (с, 1H), 2,50 (м, 2H), 2,30 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,89-1,79 (м, 4H), 1,36 (м, 3H) и 0,99 (с, 1H) м.д.
794	B	A	449,48	3,9	
795	A	A	432,39	3,86	1H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,80 (1H, с), 8,25 (1H, с), 8,0 (1H, с), 7,95 (1H, с), 5,2 (1H, м), 4,25 (2H, кв.), 1,95-1,45 (8H, м), 1,25 (3H, с), 1,15 (3H, т) м.д.
796	A	A	446,45	3,12	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,73 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 4,34 (м, 1H), 2,60-2,56 (м, 1H), 2,27 (м, 1H), 2,08 (м, 3H) и 1,89-1,78 (м, 3H) м.д.

797	A	A	450,5	3,86	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,73 (т, J=2,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,29 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,79-4,65 (м, 2H), 4,37 (с, 1H), 3,23-3,14 (м, 2H), 2,02 (дд, J=40,1, 10,3 Гц, 1H), 1,91-1,64 (м, 7H), 1,59-1,44 (м, 3H), 1,19 (д, J=10,6 Гц, 3H).
798	A	A	446,34	3,37	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,67 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,31 (ушир.с, 1H), 4,47 (м, 1H), 4,21 (м, 1H), 2,41 (м, 1H), 2,22 (м, 1H), 2,10-1,90 (м, 3H), 1,72 (м, 2H) и 1,50 (м, 1H) м.д.
799	A	A	433,43	3,01	
800	A	A	433,42	2,66	
801 (рацеми- ческая смесь диастереом еров 1, см. 802)	A	A	461,44	3,35	
802 (рацеми- ческая смесь диастереом еров 2, см. 801)	A	A	461,44	2,81	
803	A	A	461,44	2,94	
804	A	A	404,3	3,45	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,84 (с, H), 8,61 (с, H), 8,36 (с, H), 8,30 (д, J=5,1 Гц, H), 5,57 (с, H), 3,5 (1H, M), 1,97-1,3 (м, 8H), 0,93 (с, 3H). м.д.
805	A	A	403,34	2,98	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,85 (д, J=2,4 Гц, H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, H), 8,16 (с, H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, H), 7,86 (с, H), 3,48 (д, J=7,0 Гц, H), 2,80 (с, H), 2,15 (с, H), 2,0 (с, H), 1,86 (квин, J=3,3 Гц, H), 1,80 (с, H), 1,74 (с, H), 1,44 (с, H).

806	A	A	417,36	3,1	1H ЯМР (300,0 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,01 (с, Н), 8,77 (д, J=2,4 Гц, Н), 8,21 (д, J=2,4 Гц, Н), 8,06-7,96 (м, Н), 3,44 (с, Н), 3,42 (д, J=4,0 Гц, Н), 3,41 (т, J=4,0 Гц, Н), 2,19-1,66 (м, Н), 1,97 (с, Н) и 1,56 (с, Н) м.д.
807	A	A	431,37	3,24	
808	C	A	392,34	2,9	
809	A	A	392,34	2,9	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 13,10 (с, 1H), 9,20 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,93-8,67 (м, 2H), 8,49 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,39-8,30 (м, 0H), 4,78 (с, 1H), 3,54 (с, 1H), 3,17 (с, 2H), 2,51 (с, 4H), 2,02-1,63 (м, 3H), 1,46 (дд, J=41,3, 11,6 Гц, 3H), 1,18 (с, 3H).
810	A	A			1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 8,69 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21-8,18 (м, 2H), 8,10 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 5,84-5,70 (м, 1H), 5,07-5,00 (м, 2H), 4,27 (т, J=4,0 Гц, 1H), 3,50 (д, J=7,2 Гц, 3H), 2,39 (д, J=8,3 Гц, 3H), 2,32-2,07 (м, 2H) и 1,82-1,08 (м, 5H) м.д.
811	A	A	447,36	3,18	
812	A	A	447,36	2,7	
813	A	A	447,36	2,79	
814	A	A			1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,92 (с, 1H), 9,02-8,88 (м, 2H), 8,64 (с, 1H), 8,41 (с, 2H), 4,29 (с, ушир. 1H), 4,00-3,35 (м, 8H) и 2,17-1,27 (м, 10H) м.д.
815	A	A	433,35	2,92	
816	A	A	406,29	3,24	
817	A	A	439,3	1,48	
818	A	A	465,34	1,73	
819	A	A	505,3	1,47	
820	A	A	493,3	2	
821	A	A			(400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): 12,34 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (д, J=4 Гц, 1H), 7,54 (д, J=6,8 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 4,71-4,66 (м, 1H), 4,59 (д, J=3,2 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 4,27 (ушир.с, 1H), 2,23-2,20 (м, 1H), 1,98-1,57 (м, 10H)

822	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,34 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,73 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,15 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,2 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 4,75 (д, J=3,6 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 4,49-4,44 (м, 1H), 4,22-4,21 (м, 1H), 2,34-1,50 (м, 8H)
823	A	A	448,39	3,67	
824	A	A	448,39	3,05	
825	A	A	404,3	3,38	
826	A	A	404,3	3,38	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,34 (с, Н), 8,74 (д, J=2,3 Гц, Н), 8,33 (д, J=2,3 Гц, Н), 8,28 (д, J=1,6 Гц, Н), 8,17-8,12 (м, Н), 4,34 (с, Н), 4,29 (с, Н), 3,89 (с, Н), 3,55 (д, J=6,3 Гц, Н), 3,32 (с, Н), 2,50 (с, Н), 2,29 (с, Н), 1,95-1,90 (м, Н), 1,82 (д, J=6,6 Гц, Н), 1,76 (с, Н), 1,67 (с, Н), 1,55 (с, Н), 1,44-1,42 (м, Н), 1,31 (с, Н), 1,23 (с, Н), 1,17 (с, Н), 1,07 (с, Н), 0,84 (д, J=6,9 Гц, Н) и -0,00 (д, J=1,0 Гц, Н) м.д.
827	A	A	404,37	2,72	
828	A	A	377,37	1,9	
829	A	A	470,4	2,95	
830	A	B	392,34	2,98	MeOD d4: 8,8 (д, 1H); 8,5 (с, 1H); 8,4 (д, 1H); 8,3 (д, 1H); 4,5 (дд, 1H); 3,6 (дд, 1H); 3,3 (дд, 1H); 2,3 (м, 2H); 2,1 (м, 1H); 1,9 (м, 1H); 1,6 (прибл., т, 2H); 1,3 (м, 1H)
831	A	A	392,34	2,98	MeOD d4: 8,8 (д, 1H); 8,5 (с, 1H); 8,4 (д, 1H); 8,3 (д, 1H); 4,5 (дд, 1H); 3,6 (дд, 1H); 3,3 (дд, 1H); 2,3 (м, 2H); 2,1 (м, 1H); 1,9 (м, 1H); 1,6 (прибл., т, 2H); 1,3 (м, 1H)
832	A	A	376,34	2,94	MeOD d4: 8,8 (д, 1H); 8,65 (с, 1H); 8,45 (д, 1H); 8,35 (д, 1H); 4,2 (дд, 1H); 3,4 (дд, 1H); 2,2 (м, 2H); 2,0 (м, 1H); 1,6 (м, 4H); 1,2 (д, 3H)
833	B	A	376,34	2,94	MeOD d4: 8,8 (д, 1H); 8,65 (с, 1H); 8,45 (д, 1H); 8,35 (д, 1H); 4,2 (дд, 1H); 3,4 (дд, 1H); 2,2 (м, 2H); 2,0 (м, 1H); 1,6 (м, 4H); 1,2 (д, 3H)

834	A	A	442,37	3,25	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,70 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,18 (м, 2H), 7,31 (д, J=7,1 Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,26 (т, J=6,4 Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 3,87-3,74 (м, 2H), 2,50 (квин, J=1,8 Гц, H), 2,01-1,80 (м, 3H), 1,74-1,50 (м, H) и -0,00 (TMS) м.д.
835	A	A	442,37	2,84	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19-8,13 (м, H), 7,44 (д, J=7,6 Гц, H), 5,22-5,17 (м, 2H), 4,48-4,45 (м, 1H), 3,80 (тд, J=15,9, 7,4 Гц, H), 3,18 (д, J=5,2 Гц, 2H), 2,51 (с, H), 2,09 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,03 (с, 1H), 1,92-1,80 (м, 1H), 1,70 (т, J=12,3 Гц, H), 1,70-1,60 (м, 3H), 1,42 (дд, J=9,9, 12,9 Гц, 1H), 1,26 (дд, J=11,5, 22,0 Гц, 1H) и -0,00 (с, H) м.д.
836	A	A	483,39	3,37	
837	A	A	483,39	2,93	
838	A	C	388,37	4,02	
839	A		433,4	3,69	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,83 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,38 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,26 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,49-3,14 (м, 3H), 2,68 (с, OH), 2,19 (д, J=14,2 Гц, 1H), 2,09 (д, J=13,0 Гц, 1H), 1,96 (с, 4H), 1,76 (с, 2H), 1,49 (д, J=41,9 Гц, 3H)
840	A		438,32	3,68	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,29 (с, 1H), 8,78 (дд, J=2,4, 6,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=0,8, 4,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,83-4,78 (м, 1H), 4,52 (т, J=3,6 Гц, 1H), 2,97-2,82 (м, 2H), 2,58 (д, J=1,4 Гц, 3H), 2,19-1,81 (м, 3H), 1,72-1,57 (м, 2H), 1,54-1,32 (м, 1H) и 1,31-1,12 (м, 2H) м.д.
841	A	A	390,5	2,97	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,8 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,68 (ушир.с, 1H), 8,40-8,38 (м, 2H), 4,59-4,57 (м, 1H), 2,36-2,11 (м, 4H), 2,11-2,06 (м, 1H), 1,92-1,79 (м, 2H), 1,46-1,44 (м, 2H)

842	A		454,37	3,47	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 13,06 (с, 1H), 9,35 (д, J=6,4 Гц, 1H), 9,10 (д, J=2,5 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,48 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 4,67 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,41-3,25 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,29 (д, J=11,8 Гц, 1H) и 2,08-1,35 (м, 8H) м.д.
843	A	A	525,43	3,58	
844	A	A	525,43	3,09	
845	A		449,41	3,36	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,36 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 4,25 (ушир.с, 1H), 4,14-3,79 (м, 3H), 3,44 (с, 3H), 2,38 (ушир.с, 1H), 2,17 (ушир.с, 1H), 2,09-1,92 (м, 2H), 1,79-1,29 (м, J=62,8 Гц, 4H)
846		A	390,399	2,91	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,61 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,41-8,30 (м, 3H), 3,54-3,43 (м, 2H), 2,74-2,68 (м, 1H), 2,46-2,42 (1H), 2,15-2,08 (м, 2H), 1,82 (ушир.с, 3H), 1,57-1,47 (м, 2H)
847		A	389,35	3,79	
848		A	376,399	2,79	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,6 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,40-8,30 (м, 3H), 4,65-4,60 (м, 1H), 3,01-2,93 (м, 1H), 2,28-1,95 (м, 4H), 1,86-1,72 (м, 2H)
849		A	390,399	2,89	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,90 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 9,20 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,44 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,39 (д, J=2 Гц, 1H), 3,56-3,49 (м, 3H), 2,85-2,80 (м, 1H), 2,01-1,89 (м, 3H), 1,77-1,67 (м, 2H), 1,44-1,39 (м, 1H)
850		A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,32 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,14 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,6 (д, J=6,4 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 4,58-4,53 (м, 1H), 2,27 (д, J=7,2 Гц, 2H), 2,19-1,67 (м, 5H), 1,36-1,29 (м, 1H)
851	A	A	483,39	3,6	
852	A	A	483,39	3,05	
853		A	438,36	3,58	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,29 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,26-8,18 (м, 3H), 7,44 (с, 1H), 5,05-4,30 (м, 2H), 3,08-2,74 (м, 1H) и 2,26-0,92 (м, 12H) м.д.

854	A	A	454,27	2,64	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,79 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,90 (с, 1H), 4,51 (т, J=3,9 Гц, 1H), 3,01 (с, 3H), 2,24 (д, J=12,3 Гц, 1H), 2,09-1,79 (м, 4H), 1,71-1,41 (м, 3H) и 1,36-1,05 (м, 2H) м.д.
855	A	A	414,35	3	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,33 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,41-8,04 (м, 3H), 7,62 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,30 (с, 1H), 3,54-3,06 (м, 3H), 2,67-2,31 (м, 1H), 2,23-1,33 (м, 6H)
856	A	A	424,34	3,63	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,85 (кв, J=2,3 Гц, H), 8,17 (дд, J=2,3, 21,3 Гц, 2H), 8,00 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,03 (с, H), 4,64-4,55 (м, 1H), 4,38 (дд, J=4,0, 8,3 Гц, 1H), 4,01-3,88 (м, 2H), 2,45-1,90 (м, 4H), 1,51-1,25 (м, 3H) и 0,00 (с, H) м.д.
857	A	A	433,37	3,47	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 13,02 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 9,03 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,71 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,1 Гц, 1H), 7,81 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,16-2,99 (м, 2H), 2,09-1,73 (м, 3H), 1,85 (с, 3H), 1,73-1,42 (м, 3H), 1,28 (дд, J=27,5, 10,6 Гц, 2H)
858	A	A	490,36	2,78	
859	A	A	424,41	3,8	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,73 (с, 1H), 8,17 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J=3,7 Гц, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,50 (д, 1H), 4,10-3,80 (м, 2H), 2,21-1,60 (м, 8H) и 0,00 (с, H) м.д.
860	A	A	392,34	2,82	MeOD4: 8,75 (д, 1H); 8,5 (с, 1H); 8,4 (д, 1H); 8,25 (д, 1H); 7,7 (д, 1H); 7,2 (д, 1H); 4,5 (ддд, 1H); 3,65 (д, 1H); 2,35 (с, 1H); 2,1 (м, 1H); 1,85 (м, 2H); 1,6 (м, 3H); 1,35 (с, 3H)
861	A	A	362,33	2,43	MeOD4 8,55 (дд, 1H); 8,2 (д, 2H); 8,0 (д, 1H); 7,7 (д, 1H); 7,2 (д, 1H); 4,2 (ддд, 1H); 3,6, (ддд, 1H); 3,4 (дд, 1H); 2,4 (с, 2H); 2,2 (м, 1H); 2,1 (м, 2H); 1,8 (м, 1H); 1,4 (м, 3H)

862	A	A	442,44	3,77	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,28 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,11 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,69 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,41 (д, J=1,7 Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 6,22 (т, J=2,0 Гц, 1H), 4,67 (с, 1H, OH), 4,49-4,38 (м, 1H), 4,10 (с, 2H), 2,05-1,80 (м, 2H), 1,72-1,55 (м, 2H), 1,52-1,40 (м, 2H), 1,35-1,14 (м, 2H)
863	A	A	503,42	3,36	
864	A	A	503,42	3,46	
865	A	A	517,43	3,57	
866	A	A	416,33	2,75	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,53 (с, 1H), 8,38-8,30 (м, 2H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,40 (ддд, J=11,9, 8,2, 3,9 Гц, 1H), 3,78 (ддд, J=11,9, 8,2, 3,8 Гц, 1H), 2,89 (с, 6H), 2,33 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,21 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,05-1,96 (м, J=6,8, 4,1 Гц, 3H), 1,67-1,33 (м, 4H)
867	A	A	503,35	2,79	
868	A	A	503,35	2,93	
869	A	A	376,28	2,6	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,65 (дд, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17-8,09 (м, 1H), 8,01 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,53 (с, 1H), 3,60 (с, 2H), 1,89 (дд, J=28,7, 12,9 Гц, 3H), 1,74-1,41 (м, 5H), 1,28 (с, 3H)
870	A	A	457	2,84	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,23 (с, 1H), 8,41 (дд, J=9,9, 2,8 Гц, 1H), 8,24 (д, J=13,1 Гц, 2H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,76 (д, J=11,2 Гц, 2H), 3,38-3,15 (м, 3H), 2,35 (дд, J=12,6, 8,6 Гц, 1H), 2,04 (дд, J=25,4, 9,8 Гц, 2H), 1,89-0,99 (м, 10H)
871	A	A	438,34	2,89	
872	A	A	376,28	2,57	
873	A	A	486,46	2,98	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,49 (с, 1H), 8,41 (дд, J=9,0, 2,6 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,55-4,37 (м, 1H), 3,83 (д, J=12,8 Гц, 2H), 3,59-3,43 (м, 2H), 2,50-2,28 (м, 3H), 2,22 (д, J=10,6 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,6 Гц, 2H), 1,74-1,25 (м, 5H), 1,15 (д, J=6,2 Гц, 6H)

874	A	A	486,46	2,9	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,51 (с, 1H), 8,42 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,28 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,95-3,76 (м, J=11,0 Гц, 2H), 3,76-3,61 (м, 2H), 3,61-3,51 (м, 1H), 3,50-3,39 (м, 2H), 2,43-2,28 (м, 1H), 2,22 (д, J=12,0 Гц, 1H), 2,01 (д, J=11,0 Гц, 2H), 1,53 (ддд, J=44,1, 27,8, 15,6 Гц, 4H), 1,32-1,10 (м, 6H)
875	A	A	401,3	3,01	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29-8,26 (м, 2H), 8,17 (д, J=3,9 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,31 (с, 1H), 2,85 (д, J=5,9 Гц, 2H), 2,51 (т, J=1,7 Гц, H), 2,08-1,98 (м, 1H), 1,77-1,64 (м, 4H), 1,50 (д, J=6,3 Гц, 3H) и 0,00 (с, H) м.д.
876	A	A	489,34	2,99	
877	A	A	489,34	2,75	
878	A	A	374,21	1,64	
879	A	A	483,45	2,35	
880	A	A	427,4	2,97	
881	C	C	389,27	2,03	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,79 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,60 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,43 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,52 (с, 3H), 4,29 (с, 1H), 4,08 (д, J=12,6 Гц, 1H), 3,90 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,16-2,95 (м, 2H), 2,17 (д, J=9,7 Гц, 1H), 1,92 (д, J=8,5 Гц, 1H), 1,81-1,57 (м, 2H)
882	A	A	401,3	2,73	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,16 (м, 2H), 7,97 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,69-4,58 (м, 1H), 2,65 (с, 2H), 2,26-1,98 (м, 3H), 1,84 (д, 1H), 1,79-1,73 (м, 1H), 1,67-1,47 (м, 2H), 1,36-1,21 (м, 1H) и 0,00 (TMS) м.д.
883	A	A	457,38	3,55	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,25 (с, 1H), 8,63-8,02 (м, 4H), 7,62 (дд, J=62,6, 7,2 Гц, 2H), 3,90 (т, J=60,4 Гц, 4H), 2,47-0,73 (м, 15H)
884	E	A	471,39	3,74	
885	A	A	420,24	3,09	

886	A	A	454,26	3,62	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,32 (с, 1H), 8,72 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,28-8,24 (м, 2H), 8,17 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,34 (с, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,41 (с, 2H), 3,04 (с, 3H), 2,22 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,12-1,69 (м, 4H) и 1,52 (д, J=8,7 Гц, 3H) м.д.
887	A	C	420,24	3,09	
888 (диасте- реомер 1, см. 889)	A	A	420,36	3,93	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,97 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,50 (с, 1H), 4,28-4,18 (м, 1H), 3,72 (дд, J=4,2, 9,1 Гц, 2H), 2,02 (д, J=6,3 Гц, 1H), 1,89-1,81 (м, 4H), 1,69-1,55 (м, 3H), 1,26-1,20 (м, 4H) и -0,00 (с, H) м.д.
889 (диасте- реомер 2, см. 888)	A	A	420,37	3,94	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,99 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,47 (дд, J=3,6, 7,6 Гц, 1H), 4,25-4,17 (м, 1H), 2,10 (дд, J=3,7, 13,4 Гц, 1H), 1,91-1,77 (м, 3H), 1,69-1,50 (м, 4H), 1,20 (д, J=9,4 Гц, 2H) и -0,00 (TMS) м.д.
890	A	A	472,42	3,6	
891	A	A	456,4	3,82	
892	A	A	472,41	3,69	
893	A	A	486,42	3,6	
894	A	A	486,44	3,6	
895	A	A	442,42	3,7	
896	A	A	500,42	3,77	
897	A	A	458,42	3,48	
898	A	A	472,42	3,51	
899	A	A	401	3,6	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,41 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,24 (д, J=9,7 Гц, 2H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,71 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,73 (с, 1H), 2,22-1,91 (м, 4H), 1,82 (д, J=11,1 Гц, 2H), 1,29 (ддд, J=54,3, 34,3, 10,3 Гц, 4H), 0,97 (т, J=7,6 Гц, 3H)

900	A	A	413	3,56	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,23 (с, 1H), 8,40 (дд, J=9,9, 2,9 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,02 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,48 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,15 (с, 1H), 3,72 (с, 1H), 2,22-1,73 (м, 4H), 1,62-1,04 (м, 5H), 0,75-0,53 (м, 4H)
901	A	A	442,37	2,97	
902	A	A	472,43	3,41	
903	A	A	472,48	3,65	
904	A	A	472,38	2,72	
905	A	A	472,38	2,61	
906	A	A	472,38	2,67	
907	A	A	486,4	2,88	
908	A	A	457,35	2,53	
909	A	A	499,38	2,62	
910	A	A	486,4	3,02	
911	A	A	506,29	2,57	
912	A	A	460,35	2,79	
913	A	A	456,39	2,98	
914	A	A	486,4	2,79	
915	A	A	456,39	2,98	
916	A	A	500,41	3,1	
917		A	454,34	2,54	
918		A	508,34	3,38	
919		A	470,4	1,59	
920		A	384,34	1,74	
921		A	488,38	1,92	
922		A	481,4	1,79	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,44-8,41 (м, 2H), 8,32 (дд, J=1,6, 2,7 Гц, 1H), 8,24 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,42 (т, J=11,8 Гц, 1H), 3,79 (т, J=11,6 Гц, 1H), 3,65 (тд, J=10,2, 4,7 Гц, 2H), 3,54 (квин, J=1,6 Гц, 1H), 2,97 (дт, J=12,5, 4,2 Гц, 1H), 2,34 (д, J=10,7 Гц, 1H), 2,21 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,03-1,87 (м, 4H) и 1,79-1,23 (м, 7H) м.д.
923		A	499,38	1,57	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,53 (дд, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 8,18-8,08 (м, 2H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,25 (дт, J=15,2, 4,8 Гц, 1H), 4,04 (д, 2H), 3,83-3,68 (м, 1H), 2,80 (дд, J=2,5, 25,7 Гц, 2H), 2,46-2,35 (м, 2H), 2,21 (д, J=10,7 Гц, 1H), 1,97 (с, 1H), 1,80-1,75 (м, 2H), 1,63-1,29 (м, 3H) и 1,22 (д, J=4,8 Гц, 4H) м.д.

924		A	403,34	1,77	
925		C	398,35	1,75	
926		A	472,38	2,08	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,76 (д, J=2,4 Гц, Н), 8,44-8,38 (м, Н), 8,27 (д, J=5,6 Гц, Н), 4,87 (д, J=5,1 Гц, Н), 4,64-4,56 (м, Н), 3,38-3,19 (м, Н), 2,65 (с, Н), 2,46 (с, Н), 2,42 (с, Н), 2,16 (с, Н), 2,07 (т, J=12,0 Гц, Н), 2,00 (с, Н), 1,88 (кв, J=6,6 Гц, Н), 1,88 (с, Н), 1,70 (с, Н) и 1,61 (д, J=12,8 Гц, Н) м.д.
927		C	420,36	1,8	
928		A	420,36	1,79	
929			431,19	1,82	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,85 (д, J=2,4 Гц, Н), 8,22 (д, J=2,3 Гц, Н), 8,15 (с, Н), 7,99 (д, J=4,1 Гц, Н), 7,70 (д, J=8,0 Гц, Н), 7,64 (с, Н), 5,49 (с, Н), 5,01 (с, Н), 4,95 (с, Н), 4,88 (с, Н), 4,56-4,47 (м, Н), 3,53 (д, J=1,7 Гц, Н), 3,35-3,17 (м, Н), 3,07 (с, Н), 2,66 (с, Н), 2,36 (с, Н), 2,13 (д, J=9,6 Гц, Н), 2,02-1,98 (м, Н), 1,89 (с, Н), 1,83-1,77 (м, Н), 1,73-1,68 (м, Н), 1,63 (с, Н), 1,49-1,42 (м, Н), 1,36 (с, Н), 1,28 (с, Н), 1,20-1,07 (м, Н) и 0,01 (д, J=3,3 Гц, Н) м.д.
930			417,19	1,84	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,86 (д, J=2,4 Гц, Н), 8,26-8,22 (м, Н), 8,15 (с, Н), 8,03-7,98 (м, Н), 7,67 (с, Н), 7,62 (с, Н), 5,47 (д, J=10,7 Гц, Н), 5,09 (д, J=6,6 Гц, Н), 5,01 (с, Н), 4,88 (с, Н), 4,61 (с, Н), 4,52 (дд, J=7,1, 15,2 Гц, Н), 4,52 (с, Н), 3,72 (с, Н), 3,66 (с, Н), 3,60 (д, J=7,1 Гц, Н), 3,54-3,43 (м, Н), 3,34 (с, Н), 3,31 (квин, J=1,6 Гц, Н), 3,08 (т, J=1,7 Гц, Н), 2,76-2,71 (м, Н), 2,13 (д, J=12,7 Гц, Н), 2,01 (д, J=8,5 Гц, Н), 1,83-1,76 (м, Н), 1,72-1,67 (м, Н), 1,63 (с, Н), 1,42 (с, Н), 1,37 (д, J=6,5 Гц, Н), 1,29-1,15 (м, Н), 0,98 (с, Н), 0,83 (с, Н), 0,20 (с, Н), 0,07 (с, Н), 0,00 (TMS) и -0,20 (с, Н) м.д.
931			494,39	2,04	
932	A	A	416,44	2,93	
933	A	A	453,4	1,5	
934	A	A	476,09	1,92	

935	A	A	478,08	1,89	
936	A	A	460,1	1,76	
937	A	A	474,6	2,02	
938	A	A	388,11	1,87	
939	A	A	392,41	2,42	
940			490,1	2,04	
941			472,13	1,79	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,70 (д, J=2,2 Гц, Н), 8,51-8,43 (м, Н), 8,33 (с, Н), 8,10 (д, J=5,6 Гц, Н), 4,77 (с, Н), 4,63-4,53 (м, Н), 4,15 (д, J=4,5 Гц, Н), 3,98-3,90 (м, Н), 3,84 (т, J=5,0 Гц, Н), 3,63-3,53 (м, Н), 3,48-3,41 (м, Н), 3,21 (с, Н), 3,16 (с, Н), 3,11 (с, Н), 2,82 (с, Н), 2,65 (с, Н), 2,49 (д, J=9,8 Гц, Н), 2,13-1,90 (м, Н), 1,86-1,72 (м, Н), 1,67 (с, Н), 1,62-1,51 (м, Н), 1,33 (дд, J=6,5, 17,5 Гц, Н) и -0,00 (TMS) м.д.
942			466,2	1,66	
943			456,13	1,92	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 12,44 (с, Н), 8,49-8,46 (м, Н), 8,33 (с, Н), 8,23 (д, J=5,6 Гц, Н), 7,31-7,25 (м, Н), 7,19 (д, J=7,9 Гц, Н), 7,12 (с, Н), 7,07 (т, J=7,2 Гц, Н), 4,90 (д, J=12,9 Гц, Н), 4,81 (д, J=6,3 Гц, Н), 4,75 (с, Н), 4,69 (с, Н), 4,60 (т, J=11,1 Гц, Н), 4,58 (с, Н), 4,23 (с, Н), 4,06 (д, J=8,5 Гц, Н), 3,72 (с, Н), 3,54 (с, Н), 3,44-3,39 (м, Н), 3,32-3,25 (м, Н), 3,18 (т, J=1,7 Гц, Н), 3,15 (с, Н), 3,08-3,07 (м, Н), 2,98 (с, Н), 2,65 (с, Н), 2,47 (д, J=12,5 Гц, Н), 2,05 (кв, J=11,9 Гц, Н), 2,00 (с, Н), 1,91-1,83 (м, Н), 1,73 (д, J=9,7 Гц, Н), 1,64 (с, Н), 1,56 (д, J=12,6 Гц, Н), 1,45 (с, Н), 1,37 (д, J=6,9 Гц, Н), 0,20 (с, Н), 0,07 (с, Н), 0,01 - -0,02 (м, Н), -0,20 (с, Н), -2,49 (с, Н) и -2,71 (с, Н) м.д.
944			482,1	1,93	
945	A	A	402,399	2,23	(400 МГц, DMSO-d <sub>6</sub> ): 12,35 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 9,18 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,15 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,38 (ушир.с, 1H), 3,01 (д, J=10 Гц, 1H), 2,8 (с, 1H), 2,58 (с, 1H), 1,68 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,56-1,22 (м, 5H)

946	A	A	402,399	1,88	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,15 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 3H), 8,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,17 (д, J=4 Гц, 1H), 7,78 (д, J=6 Гц, 1H), 4,66-4,65 (м, 1H), 2,7-2,65 (м, 2H), 1,72 (д, J=9,6 Гц, 1H), 1,58-1,32 (м, 5H)
947	A	A	402,32	3,42	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,87 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,39 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,30 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,73 (д, J=3,3 Гц, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,76 (ушир.с, 1H), 2,56 (д, J=4,2 Гц, 1H), 1,86 (д, J=9,5 Гц, 2H), 1,79-1,49 (комплекс м, 2H) и 1,51 (внедренный д, J=10,4 Гц, 2H) м.д.
948	A	A	417,36	3,11	
949	A	A	417,29	2,99	
950		A	430,41	3	
951	A	A	431,37	2,98	ЯМР 1H (MeOH-d6): 8,7 (с, 1H), 8,5 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,3 (с, 1H), 4,5 (м, 1H), 4,3 (м, 2H), 3,9 (м, 1H), 3,7 (м, 2H), 2,2 (м, 2H), 1,3-2,1 (м, 6H)
952	A	A	430,83	2,83	
953	A	A	430,43	3,17	
954	A	A	444,36	3,33	
955	A	A	458,37	3,58	
956	A	A	429,53	3,15	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,72 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,54-4,47 (м, 1H), 4,13 (т, J=11,8 Гц, 1H), 3,57-3,45 (м, 2H), 2,42-2,36 (м, 2H), 2,25 (м, 1H), 2,15-2,00 (м, 4H), 1,90-1,59 (м, 4H) и 1,53-1,43 (м, 1H) м.д.
957	A	A	544,4	3,62	
958	A	A	444,4	3,21	ЯМР 1H (MeOH-d4): соответствие со структурой.
959	A	A	431,37	3,21	
960	A	A	431,37	3,24	
961	A	A	431,37	3,05	
962	A	A	431,37	3,09	
963	A	A	445,38	3,39	
964	A	A	445,38	3,16	
965	A	A	415,37	2,9	
966	A	A	415,37	2,9	
967	A	A	415,37	2,64	
968	A	A	415,37	2,72	
969	A	A	415,31	2,94	
970	A	A	431,3	3,16	
971	A	A	431,3	3,01	
972	A	A	415,31	2,94	
973	A	A	415,31	2,95	
974	A	A	416,33	1,79	
975	A	A	415,37	1,82	
976	A	A	415,37	1,72	
977	A	A	399,53	2,17	

Таблица 3

IC<sub>50</sub>, EC<sub>50</sub>, ЯМР и ЖХМС данные для соединений фиг. 6

Соед. №	Клетки гриппа, MDCK защита, АТР (Все: IC <sub>50</sub> : мкМ) (среднее (все))	Клетки гриппа HA (-) 30 час A/PR/8 bDNA:bDNA EC <sub>50</sub> мкМ (среднее (все))	ЖХМС_ Плюс	ЖХМС_ RT	ЯМР
979	А	А	385,48	2,31	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,65 (дд, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,14 (дд, J=2,0, 2,5 Гц, 1H), 7,98 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,75-4,65 (м, 1H), 2,64 (с, 2H), 2,20 (д, J=12,6 Гц, 2H), 2,01 (дд, J=3,4, 9,8 Гц, 2H), 1,84-1,75 (м, 1H), 1,63-1,47 (м, 2H), 1,33 (дд, J=3,6, 12,4 Гц, 1H) и 0,00 (TMS) м.д.
980	А	А	432,26	2,46	ДМСО d6: 12,5 (ушир.с, 1H); 8,75 (д, 1H); 8,65 (д, 1H); 8,3 (м, 4H); 7,7 (м, 2H); 7,2 (ушир.с, 1H); 4,5 (ушир.с, 1H); 2,7 (с, 3H); 2,3 (дд, 1H); 2,0 (м, 2H); 1,8-1,2 (м, 8H); 0,8 (т, 3H)
981	А	А	399,25	1,65	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,52 (с, 1H), 8,46-8,23 (м, 3H), 4,51 (т, J=11,9 Гц, 1H), 3,23 (с, 1H), 3,04 (д, J=7,3 Гц, 3H), 2,44 (с, 2H), 2,25 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,11 (д, J=12,7 Гц, 1H), 2,01-1,80 (м, 2H), 1,72 (д, J=12,4 Гц, 2H), 1,47 (с, 2H), 1,30 (т, J=7,3 Гц, 5H)

982	A	A	399,25	1,64	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,52 (с, 1H), 8,30 (д, J=5,6 Гц, 3H), 4,50 (т, J=12,1 Гц, 1H), 3,48 (с, 2H), 3,35 (с, 2H), 3,04 (кв, J=7,3 Гц, 5H), 2,25 (д, J=3,5 Гц, 4H), 2,02-1,82 (м, 2H), 1,70 (т, J=12,5 Гц, 2H), 1,58-1,35 (м, 3H), 1,30 (т, J=7,3 Гц, 8H)
983	A	A	486,2	1,83	
984	A	A	376,28	1,58	
985	A	A	439,24	1,94	
986	A	A	458,24	1,66	
987	A	A	401,83	2,12	
988	A	A	401,9	1,99	
989	B	A	474,3	1,45	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,3 (м, 2H), 8,1 (с, 1H), 4,4 (т, 1H), 3,8 (т, 1H), 3,6 (м, 4H), 3,4 (м, 4H), 2,3 (м, 1H), 2,2 (м, 1H), 2,0 (м, 2H), 1,3-1,7 (м, 4H)
990	A	A	429,26	1,92	
991	C	C	429,26	1,96	
992	A	A	526,3	1,99	в MeOH-d4
993	A	A	438,21	1,83	
994	A	A	512,3	1,83	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,6 (д, 1H), 8,4 (с, 1H), 8,3 (д, 1H), 8,2 (м, 1H), 4,3 (т, 1H), 3,8 (т, 1H), 3,5-3,6 (м, 3H), 3,1 (м, 2H), 2,8 (т, 1H), 2,3 (м, 3H), 2,2 (м, 2H), 2,0 (м, 2H), 1,85 (м, 1H), 1,3-1,75 (м, 4H)
995	A	A	470,5	2,04	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,41 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,33-8,04 (м, 2H), 7,49 (д, J=7,4 Гц, 1H), 6,21 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,61 (с, 3H), 4,11 (д, J=7,9 Гц, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,66-3,42 (м, 1H), 2,18-1,90 (м, 2H), 1,87-1,69 (м, 2H), 1,58-0,68 (м, 8H)
996	A	A	470,49	2,23	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,41 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,32-8,04 (м, 2H), 7,49 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,61 (с, 3H), 4,09 (с, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,66-3,41 (м, 1H), 2,17-1,89 (м, 2H), 1,78 (дд, J=10,3, 7,1 Гц, 2H), 1,65-0,69 (м, 8H)
997	A	A	526,3	2	
998	C	C	526,3	2	

999	A	A	508,28	2,09	
1000	A	A	476,22	1,86	
1001	A	A	467,27	1,94	
1002	A	A	481,28	2,2	
1003	A	A	526,39	2,29	
1004	A	A	543,41	1,45	
1005	A	A	541,49	1,57	
1006	A	A	526,39	2,25	
1007	A	A	526,39	2,25	
1008	A	A	429,45	2,64	CDCl <sub>3</sub> : 9,6 (м, 1H); 8,5 (дд, 1H); 8,25 (м, 2H); 8,1 (д, 1H); 4,8 (приблизительно т, 1H); 4,5 (м, 1H); 3,4 (м, 1H); 2,8 (с, 3H); 2,6 (м, 1H); 2,25 (м, 1H); 1,9 (м, 3H); 1,5-1,0 (м, 5H)
1009	A	A	443,7	2,81	CDCl <sub>3</sub> : 9,4 (м, 1H); 8,6 (дд, 1H); 8,25 (ушир.с, 2H); 8,1 (д, 1H); 4,8 (приблизительно т, 1H); 4,6 (м, 1H); 3,5 (м, 2H); 3,1 (м, 1H); 2,6 (м, 1H); 2,25 (м, 1H); 1,9 (м, 3H); 1,5-1,0 (м, 6H)
1010	A	A	487,29	1,93	CDCl <sub>3</sub> : 9,6 (м, 1H); 8,5 (дд, 1H); 8,25 (ушир.с, 2H); 8,0 (д, 1H); 4,75 (приблизительно т, 1H); 4,5 (м, 1H); 4,25 (м, 1H); 3,6 (м, 1H); 3,55 (с, 3H); 3,5 (м, 2H); 2,7 (м, 1H); 2,26 (приблизительно т, 1H); 2,0 (м, 3H); 1,9 (м, 3H); 1,5-1,0 (м, 7H)
1011	A	A	473,28	1,79	
1012	A	C	504,06	2,09	
1013	A	A	486,47	2,52	1H ЯМР (d6-DMCO) 12,10 (с, 1H), 8,48-8,45 (м, 1H), 8,40-8,32 (м, 3H), 6,12 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,27-4,09 (м, 2H), 3,72-3,47 (м, 1H), 3,41-3,11 (м, 2H), 2,17-1,98 (м, 3H), 1,90-1,72 (м, 4H), 1,60-1,37 (м, 2H), 1,32-1,20 (м, 1H)
1014	A	A	441,45	2,07	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,53-8,01 (м, 3H), 7,89 (с, 1H), 7,60 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,33-3,68 (м, 4H), 2,74 (с, 2H), 2,23 (д, J=13,1 Гц, 1H), 2,08-1,73 (м, 3H), 1,70-1,08 (м, 3H)

1015	A	A	527,47	1,38	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,61 (с, 1H), 8,38 (ддд, J=9,6, 8,6, 2,9 Гц, 4H), 6,17 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,20 (д, J=10,5 Гц, 1H), 3,91 (д, J=30,8 Гц, 4H), 3,72-2,96 (м, 11H), 2,37-1,68 (м, 6H), 1,52-1,10 (м, 4H)
1016	A	A	468,42	1,68	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,67 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,49 (дд, J=9,3, 3,8 Гц, 3H), 8,28 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,41 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,67 (с, 1H), 3,57-3,46 (м, 3H), 3,25-3,19 (м, 3H), 2,91-2,61 (м, 2H), 2,51 (дт, J=3,6, 1,8 Гц, 4H), 2,23-1,81 (м, 4H), 1,54-1,37 (м, 2H), 1,32-1,23 (м, 3H)
1017	A	A	429,26	1,84	
1018	A	A	429,26	1,83	
1019	A	A	500,41	1,78	
1020	A	A	514,42	1,91	
1021	A	A	514,42	1,85	
1022	A	A	460,48	1,76	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,29-8,20 (м, 2H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=7,3 Гц, 1H), 6,04 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,37 (с, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,11 (д, J=4,5 Гц, 1H), 3,63 (д, J=7,6 Гц, 1H), 3,57-3,40 (м, 2H), 3,23 (ддд, J=18,1, 10,3, 5,4 Гц, 2H), 2,17-2,01 (м, 3H), 1,90-1,74 (м, 2H), 1,52-1,20 (м, 4H)
1023	A	A	499,45	2,15	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,51 (дд, J=2,8, 9,6 Гц, 1H), 8,18-8,15 (м, 2H), 7,99 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,75 (с, H), 4,31-4,19 (м, H), 3,82-3,73 (м, 2H), 3,76 (дд, J=3,6, 11,9 Гц, 1H), 3,54-3,45 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 2,36 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,22-1,90 (м, 6H), 1,62 (с, H), 1,52-1,24 (м, 4H) и -0,00 (TMS) м.д.
1024	A	A	427,27	2,07	
1025	A	A	427,27	2,04	
1026	A	A	413,26	1,94	
1027	B	A	413,26	1,9	

1028	A	A	414,34	2,36	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,56 (дд, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,37-8,32 (м, 1H), 8,30 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,17 (д, J=6,9 Гц, 1H), 3,69 (с, 3H), 2,96 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,19-2,11 (м, 1H), 2,09-2,02 (м, 1H), 1,74 (комплекс м, 9H)
1029	A	A	443,27	1,97	CDCl <sub>3</sub> : 9,75 (ушир.с, 1H); 8,6 (дд, 1H); 8,25 (д, 1H); 8,23 (с, 1H); 8,15 (д, 1H); 4,8 (д, 1H); 4,6 (м, 1H); 3,5 (м, 3H); 3,1 (м, 1H); 2,75 (ушир.д, 1H); 2,25 (ушир.д, 1H); 2,0 (м, 2H); 1,4 (д, 3H); 1,25 (т, 3H)
1030	A	A	443,27	1,99	CDCl <sub>3</sub> : 9,75 (ушир.с, 1H); 8,5 (дд, 1H); 8,25 (д, 1H); 8,23 (с, 1H); 8,0 (д, 1H); 4,8 (д, 1H); 4,5 (м, 1H); 3,5 (м, 2H); 3,4 (м, 1H); 2,5 (ушир.д, 1H); 2,1 (ушир.д, 1H); 1,7 (м, 3H); 1,4 (ддд, 1H); 1,2 (м, 6H)
1031	A	A	416,46	1,69	
1032	A	A	510,52	2,1	
1033	A	A	479,39	2,08	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, DMSO) δ 12,23 (с, 1H), 8,50-8,46 (м, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=2,7, 1,5 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,73 (тд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,31-7,15 (м, 2H), 6,32 (т, J=5,8 Гц, 1H), 6,14 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,29 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,22-3,97 (м, 1H), 3,57 (д, J=7,7 Гц, 1H), 2,21-2,10 (м, J=11,0 Гц, 1H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,95-1,72 (м, 2H), 1,59-0,88 (м, 4H)
1034	A	A	400,37	2,15	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,58 (дд, J=9,3, 2,8 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 8,29 (дд, J=2,7, 1,7 Гц, 1H), 8,22 (д, J=5,3 Гц, 1H), 5,10 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,89 (д, J=7,0 Гц, 1H), 2,17 (ушир.с, 1H), 2,03 (ушир.с, 1H), 1,99-1,49 (м, 7H)
1035	A	A	444,42	1,81	

1036	A	A	472,5	1,67	ЯМР <sup>1</sup> H (MeOH-d <sub>4</sub> ): 8,4 (м, 2H), 8,25 (м, 2H), 4,4 (м, 1H), 3,8 (м, 2H), 3,6 (м, 2H), 3,4 (м, 2H), 2,35 (м, 1H), 2,2 (м, 1H), 2,0 (м, 2H), 1,8 (м, 2H), 1,15-1,46 (6H)
1037	C	C	470,4	1,72	
1038	A	A	470,4	1,73	
1039	A	A	458,43	1,61	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7,70 (с, H), 7,28 (с, H), 7,11 (с, H), 5,31 (с, H), 4,17-4,02 (м, H), 3,78 (с, H), 3,73 (кв, J=7,0 Гц, H), 3,49 (с, H), 2,97 (с, H), 2,90 (с, H), 2,65 (с, H), 2,03 (д, J=11,7 Гц, H), 1,87 (с, H), 1,29-1,21 (м, H) и 0,93 (д, J=6,7 Гц, H) м.д.
1040	A	A	428,43	1,67	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,54 (с, H), 8,53 (дд, J=2,8, 9,4 Гц, H), 8,50 (с, H), 8,25-8,06 (м, H), 7,30 (д, J=10,7 Гц, H), 5,96 (с, H), 5,32 (с, H), 4,95 (д, J=8,0 Гц, H), 4,87 (д, J=6,6 Гц, H), 4,27-4,11 (м, H), 4,02-3,92 (м, H), 3,77 (т, J=6,2 Гц, H), 3,51 (с, H), 2,92 (с, H), 2,73-2,67 (м, H), 2,45-2,37 (м, H), 2,26 (д, J=10,3 Гц, H), 2,18 (д, J=3,9 Гц, H), 2,12 (с, H), 2,06-1,95 (м, H), 1,89 (с, H), 1,87 (кв, J=3,4 Гц, H), 1,73 (д, J=8,6 Гц, H), 1,67 (с, H), 1,63-1,58 (м, H), 1,33-1,26 (м, H), 1,17 (т, J=11,6 Гц, H), 0,94 (д, J=6,6 Гц, H), 0,85-0,68 (м, H), 0,61 (т, J=7,0 Гц, H), 0,62 (с, H) и 0,53 (д, J=7,2 Гц, H) м.д.
1041	A	A	486,46	1,95	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,42 (дд, J=9,2, 2,8 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,34-8,29 (м, 1H), 8,26 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,43 (дд, J=14,0, 10,0 Гц, 1H), 3,99-3,90 (м, 1H), 3,75 (ддд, J=15,3, 7,6, 3,6 Гц, 2H), 3,40 (д, J=5,3 Гц, 3H), 3,35 (с, 3H), 2,36 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,22 (д, J=12,9 Гц, 1H), 2,04-1,75 (м, 7H), 1,68-1,19 (м, 6H)
1042	A	C	457,5	1,31	
1043	A	A			
1044	A	A	454,53	1,91	

1045	A	A	454,4	1,9	
1046	C	C	479,41	2,08	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,23 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,51-8,35 (м, J=8,5, 4,9, 1,7 Гц, 3H), 8,32-8,19 (м, 2H), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,63 (дт, J=7,8, 1,9 Гц, 1H), 7,47 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,36-7,25 (м, 1H), 6,27 (т, J=6,0 Гц, 1H), 6,00 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,22 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,17-3,98 (м, J=10,5, 6,4 Гц, 1H), 3,67-3,44 (м, J=7,8 Гц, 1H), 2,16 (д, J=11,3 Гц, 1H), 2,03 (д, J=11,7 Гц, 1H), 1,95-1,70 (м, J=25,5, 11,7 Гц, 2H), 1,53-0,93 (м, J=33,7, 28,1, 12,8 Гц, 4H)
1047	A	A	501,5	1,65	
1048	A	A	396,41	2,17	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 9,07 (д, J=6,8 Гц, 1H), 8,56-8,50 (м, 2H), 8,37 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,1, 5,1 Гц, 1H), 5,21 (д, J=6,8 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,00 (д, J=6,6 Гц, 1H), 2,21-2,15 (м, 1H), 2,10-2,05 (м, J=5,8 Гц, 1H), 1,99-1,52 (м, 9H)
1049	A	A	440,62	2	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 9,08 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,55 (дд, J=5,3, 0,8 Гц, 0H), 8,34 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=8,0, 5,4 Гц, 1H), 4,49-4,37 (м, 1H), 3,93-3,81 (м, 1H), 3,67-3,56 (м, 4H), 3,39-3,31 (м, 4H), 2,42 (д, J=11,1 Гц, 1H), 2,17-2,05 (м, J=11,4 Гц, 1H), 1,99 (спрятанный м, 3H), 1,67-1,26 (м, 5H)
1050	A	A	456,57	2,71	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,23 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,22 (ддд, J=28,3, 14,1, 2,7 Гц, 3H), 7,49 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,79 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,20-4,00 (м, 1H), 3,61 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,49-3,36 (м, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 1H), 2,84-2,65 (м, 1H), 2,22-1,72 (м, 5H), 1,48-1,10 (м, 5H), 0,98 (дд, J=6,6, 1,8 Гц, 3H)

1051	A	A	456,44	2,6	1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,42 (дд, J=9,9, 2,9 Гц, 1Н), 8,22 (ддд, J=28,6, 14,3, 2,8 Гц, 3Н), 7,49 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 5,79 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 4,21-3,99 (м, 1Н), 3,61 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 3,40 (дд, J=9,7, 7,3 Гц, 1Н), 3,14 (дд, J=17,0, 7,6 Гц, 1Н), 2,71 (дд, J=9,7, 8,0 Гц, 1Н), 2,20-1,73 (м, 5Н), 1,54-1,11 (м, 5Н), 0,98 (д, J=6,6 Гц, 3Н)
1052	A	A	456,67	2,75	1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 8,42 (дд, J=9,9, 2,9 Гц, 1Н), 8,22 (ддд, J=30,6, 15,3, 2,8 Гц, 3Н), 7,49 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 5,74 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 4,07 (д, J=5,2 Гц, 1Н), 3,88 (дд, J=8,7, 4,5 Гц, 1Н), 3,69-3,50 (м, 1Н), 3,27-3,24 (м, 1Н), 3,17 (т, J=3,7 Гц, 1Н), 2,21-1,66 (м, 5Н), 1,38 (дд, J=41,1, 29,2 Гц, 5Н), 1,04 (д, J=6,2 Гц, 3Н)
1053	A	A	456,27	2,65	1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 8,42 (дд, J=9,9, 2,9 Гц, 1Н), 8,22 (ддд, J=27,2, 13,6, 2,8 Гц, 3Н), 7,49 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 5,75 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 4,26-4,02 (м, 1Н), 3,97-3,83 (м, 1Н), 3,72-3,53 (м, 1Н), 3,31 (с, 1Н), 3,16 (с, 1Н), 2,15-1,64 (м, 5Н), 1,44 (с, 5Н), 1,04 (д, J=6,2 Гц, 3Н)
1054	A	A	472,42	2,34	1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,27 (с, 1Н), 8,42 (дд, J=9,9, 2,8 Гц, 1Н), 8,27 (дд, J=2,7, 1,4 Гц, 1Н), 8,23 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 7,29 (с, 1Н), 6,70 (с, 1Н), 5,91 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 4,11 (с, 1Н), 3,90 (д, J=3,0 Гц, 1Н), 3,62 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 3,27 (д, J=4,2 Гц, 2Н), 2,11 (д, J=10,4 Гц, 1Н), 1,99 (с, 2Н), 1,93-1,77 (м, 4Н), 1,75 (с, 1Н), 1,54-1,21 (м, 5Н)
1055	A	A	472,41	2,34	
1056	A	A	486,33	1,89	
1057	A	C	486,4	1,89	

1058	A	A	472,43	2,67	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,46 (дд, J=10,0, 2,8 Гц, 1H), 8,17-7,91 (м, 2H), 4,28-4,08 (м, 1H), 3,88-3,71 (м, 1H), 3,62 (д, J=5,1 Гц, 3H), 3,46-3,32 (м, 4H), 2,87 (с, 3H), 2,32 (д, J=11,9 Гц, 1H), 2,15 (д, J=12,9 Гц, 1H), 2,03-1,85 (м, 2H), 1,67-1,20 (м, 4H)
1059	A	A	495	2,03	
1060	A	A	508	1,42	
1061	A	A	474	1,89	ЯМР <sup>1</sup> H (MeOH-d <sub>4</sub> ): 8,5 (с, 1H), 8,15-8,34 (м, 3H), 4,4 (м, 1H), 3,8 (м, 1H), 3,5 (м, 2H), 3,5 (м, 2H), 3,3 (м, 2H), 2,9 (с, 1H), 2,4 (м, 1H), 2,2 (м, 1H), 2,0 (м, 2H), 1,2-1,5 (м, 4H), 1,1 (т, 3H)
1062	A	A	458	1,68	
1063	A	A	444	1,91	
1064	A	A	504,5	1,91	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,44 (дд, J=2,8, 9,6 Гц, H), 8,14 (т, J=4,5 Гц, H), 8,13 (с, H), 7,98-7,94 (м, H), 7,70 (с, H), 7,06 (с, H), 6,28 (д, J=7,3 Гц, H), 5,49 (с, H), 4,83 (с, H), 4,52 (с, H), 4,22-4,09 (м, H), 3,75 (дд, J=3,8, 11,4 Гц, H), 3,69 (с, H), 3,57-3,30 (м, H), 3,26 (с, H), 3,10 (с, H), 2,99 (с, H), 2,87 (д, J=8,6 Гц, H), 2,36-2,33 (м, H), 2,19 (д, J=12,2 Гц, H), 2,03 (д, J=10,6 Гц, H), 1,95-1,89 (м, H), 1,65 (с, H), 1,61-1,52 (м, H), 1,43-1,13 (м, H) и -0,00 (с, H) м.д.
1065	A	A	486	1,96	
1066	A	A	474	1,82	
1067	A	A	474	1,89	в MeOH-4
1068	A	A	474	1,86	в MeOH-d <sub>4</sub>
1069	A	A	484	1,99	
1070	A	A	400,39	2,15	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,66 (дд, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 7,98 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,91 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,75-2,63 (м, 1H), 2,18-1,41 (м, 10H)
1071	A	A	400,56	2,15	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,66 (дд, J=9,6, 2,8 Гц, 1H), 8,19 (с, 2H), 4,90 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,75-2,64 (м, 1H), 2,15-1,42 (м, 10H)

1072	A	A	537	2,09	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,55 (с, 1H), 8,40 (т, J=3,1 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,33 (т, J=3,7 Гц, 2H), 6,43 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,19 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,66 (д, J=7,4 Гц, 1H), 3,48 (дд, J=13,1, 5,9 Гц, 4H), 3,35-3,25 (м, 1H), 2,67 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,21-1,80 (м, 6H), 1,56-1,22 (м, 4H)
1073	A	A	490	1,99	
1074	A	A	490	2,01	
1075	A	A	458	2,04	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,44 (с, 1H), 8,4 (д, 1H), 8,3 (м, 1H), 8,2 (д, 1H), 4,3-4,4 (м, 2H), 3,8 (м, 1H), 3,2 (кв, 2H), 2,2-2,34 (м, 2H), 2,0 (м, 2H), 1,3-1,6 (м, 4H), 1,1 (м, 8H)
1076	A	A	473	1,33	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,5 (с, 1H), 8,4 (дд, 1H), 8,3 (м, 1H), 8,26 (д, 1H), 4,4-4,45 (м, 1H), 3,8 (м, 1H), 3,5-3,7 (м, 2H), 3,3 (м, 2H), 2,95 (м, 9H), 2,35 (м, 1H), 2,2 (м, 2H), 1,95 (м, 2H), 1,25-1,55 (м, 5H)
1077	A	A	474,43	1,68	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,47-8,25 (м, H), 7,98 (с, H), 4,95 (с, H), 4,89 (с, H), 4,82 (с, H), 4,49-4,40 (м, H), 4,21-4,10 (м, H), 4,01 (с, H), 3,92 (с, H), 3,54 (т, J=1,7 Гц, H), 3,44-3,30 (м, H), 3,07 (т, J=1,6 Гц, H), 2,99 (с, H), 2,87 (д, J=6,6 Гц, H), 2,65 (с, H), 2,51 (кв, J=12,1 Гц, H), 2,36-2,31 (м, H), 2,24-2,04 (м, H), 1,99 (с, H), 1,81 (д, J=11,6 Гц, H), 1,71-1,66 (м, H), 1,61-1,45 (м, H), 1,40-1,37 (м, H), 1,18-1,08 (м, H), 0,19 (с, H), -0,00 (TMS) и -0,20 (с, H) м.д.
1078	A	A	481	1,91	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,5 (с, 1H), 8,17-8,33 (м, 3H), 4,4 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,6 (м, 2H), 2,7-2,9 (м, 3H), 2,4 (м, 1H), 2,2 (м, 1H), 2,05 (м, 2H), 1,2-1,7 (м, 4H), 0,9 (м, 2H), 0,75 (м, 2H)

1079	A	A	472,37	2,11	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,9, 2,9 Гц, 1H), 8,30-8,19 (м, 2H), 8,13 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,77 (т, J=6,3 Гц, 1H), 4,66 (с, 1H), 4,20-4,04 (м, 1H), 3,71-3,50 (м, J=7,7 Гц, 1H), 3,30 (кв, J=5,3 Гц, 1H), 3,18 (дд, J=7,8, 4,8 Гц, 2H), 3,04 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,11 (д, J=11,6 Гц, 1H), 2,00 (д, J=9,5 Гц, 1H), 1,88-1,59 (м, 4H), 1,52-1,32 (м, 2H), 1,35-1,18 (м, 5H)
1080	A	A	500	2,01	ЯМР <sup>1</sup> H (MeOH-d <sub>4</sub> ): 8,5 (с, 1H), 8,26-8,33 (м, 3H), 4,36 (м, 1H), 4,05 (м, 1H), 3,9 (м, 1H), 3,75 (м, 2H), 3,3 (м, 2H), 3,2 (м, 2H), 2,4 (м, 1H), 2,2 (м, 2H), 1,8-2,0 (м, 5H), 1,2-1,6 (м, 5H), 1,1 (т, 3H)
1081	A	A	512	1,84	ЯМР <sup>1</sup> H (MeOH-d <sub>4</sub> ): 8,4 (с, 1H), 8,25-8,35 (м, 3H), 4,7 (с, 2H), 4,35 (м, 1H), 3,8 (м, 1H), 3,35 (кв, 2H), 2,2-2,3 (м, 5H), 2,0 (м, 2H), 1,3-1,8 (м, 4H), 1,1 (т, 3H)
1082	B	A	498,35	2,69	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 10,71 (с, 1H), 8,53 (д, J=9,9 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,11 (д, J=2,9 Гц, 1H), 4,87 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,29 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,14 (м, 1H), 3,82 (м, 4H), 3,34 (м, 4H), 2,56 (с, 1H), 2,30 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,91 (м, 1H), 1,81-1,42 (м, 2H), 1,41-0,87 (м, 7H)
1083	A	A	456,2	2,74	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,33-8,21 (м, 2H), 8,11 (дд, J=9,3, 2,3 Гц, 1H), 4,38 (м, 1H), 3,51 (4H), 3,72 (м, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,30 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 2,02-1,88 (м, 6H), 1,57-1,30 (м, 4H)
1084	A	A	486,46	1,76	
1085	A	A	458,5	2,05	
1086	A	A	444,61	1,87	
1087	A	A	458,56	2,04	

1088	C	C	482,46	2,87	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,40 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 8,01 (дд, $J=17,7$ , 2,5 Гц, 2H), 4,14 (с, 1H), 3,84-3,53 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 2,28 (д, $J=11,9$ Гц, 1H), 2,11 (с, 1H), 2,05-1,76 (м, 6H), 1,61-1,00 (м, 9H)
1089	A	A	424,69	1,77	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 9,32-9,10 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,65-8,59 (м, 1H), 8,39 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,87 (дд, $J=8,1$ , 5,6 Гц, 1H), 4,53-4,34 (м, 1H), 3,97-3,79 (м, 1H), 2,42 (д, $J=11,5$ Гц, 1H), 2,11 (д, $J=10,5$ Гц, 1H), 2,05-1,83 (м, 5H), 1,70-1,33 (м, 4H)
1090	A	A	382,61	1,96	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 9,00 (дд, $J=8,1$ , 1,5 Гц, 1H), 8,46 (дд, $J=5,0$ , 1,4 Гц, 1H), 8,32 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,47 (дд, $J=8,1$ , 5,0 Гц, 1H), 5,21-5,10 (м, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,01-2,87 (м, $J=6,8$ Гц, 1H), 2,23-2,12 (м, 1H), 2,06-1,98 (м, 1H), 1,98-1,47 (м, 7H)
1091	A	A	472,25	1,77	
1092	A	A	472,25	1,77	
1093	A	A	488,19	1,9	
1094	A	A	488,19	1,9	
1095	A	A	514,41	2,33	1H ЯМР (300 МГц, DMSO) $\delta$ 12,27 (с, 1H), 8,42 (дд, $J=9,8$ , 2,8 Гц, 1H), 8,29-8,25 (м, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,23 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,23 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,21-3,92 (м, 3H), 3,60 (с, 1H), 3,17 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,11 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 2,00 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 1,81 (д, $J=10,7$ Гц, 2H), 1,62 (д, $J=11,8$ Гц, 2H), 1,52-1,17 (м, 6H), 1,02 (д, $J=9,4$ Гц, 8H)
1096	A	A	456,45	2,01	
1097	A	A	488	1,56	

1098	А	А	460,39	2,38	1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,27 (с, 1Н), 8,42 (дд, J=9,9, 2,8 Гц, 1Н), 8,29-8,01 (м, 3Н), 7,50 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 5,84 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 5,60 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 4,29-3,99 (м, 1Н), 3,72 (дд, J=12,8, 6,6 Гц, 1Н), 3,52 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 3,25-3,05 (м, 4Н), 2,19-1,68 (м, 3Н), 1,52-1,11 (м, 3Н), 1,00 (д, J=6,7 Гц, 3Н)
1099	А	А	470,35	2,2	1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,42 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1Н), 8,23 (ддд, J=30,4, 15,2, 2,7 Гц, 2Н), 7,54 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 6,14 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 4,50 (д, J=10,5 Гц, 2Н), 4,25-3,95 (м, 1Н), 3,62 (дд, J=12,4, 6,7 Гц, 2Н), 3,25-3,03 (м, 2Н), 2,19-0,90 (м, 10Н)
1100			474	1,55	
1101	А	А	502,5	1,76	
1102	А	А	571,14	1,65	1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1Н), 8,42 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1Н), 8,29-8,25 (м, J=2,8, 1,5 Гц, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 8,14 (д, J=4,0 Гц, 1Н), 7,54 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 5,97 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 4,20-4,08 (м, J=5,2 Гц, 1Н), 4,08-3,98 (м, 2Н), 3,97-3,86 (м, J=11,5, 8,4 Гц, 1Н), 3,30-3,23 (м, 1Н), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 1Н), 3,07 (д, J=5,4 Гц, 1Н), 2,18-2,07 (м, J=11,8 Гц, 1Н), 2,06-1,93 (м, J=10,5 Гц, 1Н), 1,92-1,74 (м, 6Н), 1,76-1,63 (м, 2Н), 1,42 (дд, J=23,4, 11,6 Гц, 2Н), 1,35-1,15 (м, 3Н), 0,81 (дд, J=13,3, 6,8 Гц, 6Н)
1103	А	А	486	1,72	1Н ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,36 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 8,23 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 8,20 (с, 1Н), 8,11 (д, J=3,8 Гц, 1Н), 7,43 (с, 1Н), 6,13 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 5,76 (с, 1Н), 4,13 (с, 2Н), 3,24-2,98 (м, 4Н), 2,27-2,20 (м, 1Н), 2,01 (д, J=11,5 Гц, 3Н), 1,81 (д, J=11,6 Гц, 2Н), 1,63-0,93 (м, 11Н)

1104	A	A	490,43	1,59	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, d <sub>6</sub> -ДМСО) 12,70 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,26 (д, J=17,1 Гц, 1H), 6,02 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,37 (с, 1H), 5,19 (с, 1H), 4,33 (с, 1H), 4,13 (с, 3H), 2,27 (с, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,77 (с, 5H), 1,48-1,14 (м, 6H)
1105	A	A	474,4	1,5	ЯМР <sup>1</sup> H (MeOH-d <sub>4</sub> ): 8,5 (с, 1H), 8,25-8,33 (м, 3H), 4,4 (м, 1H), 4,1 (д, 2H), 3,8 (м, 1H), 3,5 (дд, 2H), 2,3-2,4 (м, 2H), 2,0 (д, 2H), 1,3-1,6 (м, 4H)
1106	A	A	502,43	2,35	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,30-8,05 (м, 3H), 7,54 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,96 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,26-3,93 (м, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,59 (с, 1H), 3,33-3,16 (м, 8H), 1,93 (дд, J=67,2, 22,0 Гц, 4H), 1,60-0,89 (м, 5H)
1107	A	A	502,02	2,38	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,9, 2,8 Гц, 1H), 8,35-8,01 (м, 3H), 7,54 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,96 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,13 (с, 1H), 3,80 (с, 2H), 3,69-3,44 (м, 1H), 3,28 (д, J=9,4 Гц, 7H), 2,04 (д, J=32,3 Гц, 2H), 1,83 (д, J=8,8 Гц, 2H), 1,33 (дт, J=25,0, 12,2 Гц, 5H)
1108	A	A	516,71	2,2	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,65-7,90 (м, 4H), 7,53 (д, J=6,6 Гц, 1H), 6,29 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,72-2,94 (м, 11H), 2,04 (д, J=30,8 Гц, 2H), 1,72 (д, J=44,2 Гц, 3H), 1,32 (д, J=56,3 Гц, 5H)
1109	A	A	516,41	2,39	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,27 (с, 1H), 8,27 (дд, J=48,0, 38,1 Гц, 4H), 7,55 (с, 1H), 6,36 (с, 1H), 4,12 (с, 1H), 3,81-2,81 (м, 11H), 2,21-1,68 (м, 5H), 1,32 (д, J=53,8 Гц, 6H)
1110	A	A	458,5	2,02	
1111	A	A	472,51	1,72	
1112	A	A	472,45	1,73	
1113	A	A	472,45	1,73	
1114	A	A	487,48	1,64	

1115	A	A	521,5	1,5	ЯМР $^1\text{H}$ (MeOH- $d_4$ ): 8,5 (с, 1H), 8,3–8,35 (м, 3H), 6,37–6,7 (тt, 1H), 4,4 (м, 1H), 3,8 (м, 1H), 3,5–3,75 (м, 5H), 2,18–2,4 (м, 2H), 2,0 (п, 2H), 1,3–1,7 (м, 4H)
1116	B	C	445,45	1,64	
1117	A	A	501,56	2,16	
1118	A	A	486,5	1,68	ЯМР $^1\text{H}$ (MeOH- $d_4$ ): 8,27–8,32 (м, 4H), 4,4 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 2,4–2,64 (м, 2H), 1,8–2,2 (м, 4H), 1,4–1,75 (м, 4H)
1119	A	A	474,24	1,89	
1120	A	A	490,23	2,01	
1121	A	A	490,23	2,01	
1122	A	A	456,26	1,93	
1123	A	A	456,26	1,93	
1124	A	A	472,25	2,06	
1125	A	A	472,19	2,06	
1126	A	A	474,24	1,89	
1127	A	A	492,08	2,82	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,25 (с, 1H), 8,41 (дд, $J=9,8$ , 2,7 Гц, 1H), 8,30–8,05 (м, 2H), 7,50 (с, 1H), 7,23 (тд, $J=6,1$ , 2,9 Гц, 5H), 6,17 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 5,80 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 4,73 (с, 1H), 4,11 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,50 (с, 1H), 2,21–1,66 (м, 4H), 1,28 (дд, $J=14,7$ , 9,7 Гц, 7H)
1128	A	A	458,41	2,87	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, $J=9,9$ , 2,9 Гц, 1H), 8,23 (ддд, $J=29,2$ , 15,1, 2,7 Гц, 3H), 7,53 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 5,97 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,11 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,62 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,15 (дд, $J=9,6$ , 6,3 Гц, 2H), 2,74 (с, 2H), 2,05 (дд, $J=27,0$ , 11,4 Гц, 2H), 1,81 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 1,55–1,06 (м, 7H), 0,86 (т, $J=7,2$ Гц, 3H)

1129	A	A	444,41	2,59	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,23 (ддд, J=30,0, 15,0, 2,7 Гц, 3H), 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 5,98 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,35-3,94 (м, 1H), 3,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,22-3,02 (м, 2H), 2,75 (с, 2H), 2,05 (дд, J=26,7, 11,8 Гц, 2H), 1,81 (д, J=10,5 Гц, 2H), 1,37 (ддд, J=41,6, 24,7, 8,1 Гц, 6H), 0,79 (т, J=7,4 Гц, 3H)
1130	A	A	444,1	2,6	
1131	A	A	430,07	2,47	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,23 (ддд, J=29,8, 15,3, 2,7 Гц, 2H), 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,00 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,11 (д, J=5,2 Гц, 1H), 3,62 (д, J=9,3 Гц, 1H), 3,25-3,06 (м, 2H), 2,74 (с, 2H), 2,05 (дд, J=28,7, 11,2 Гц, 2H), 1,81 (д, J=10,5 Гц, 1H), 1,55-1,09 (м, 4H), 0,96 (т, J=7,0 Гц, 2H)
1132	A	A	486,1	2,46	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,26 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=32,6, 8,6 Гц, 2H), 7,53 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,90 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,28-3,92 (м, 2H), 3,62 (д, J=7,1 Гц, 1H), 3,45-3,08 (м, 9H), 2,21-1,68 (м, 5H), 1,53-0,89 (м, 6H).
1133	A	A	488,19	1,88	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,36 (дд, J=9,4, 2,6 Гц, 1H), 8,28 (м, 2H), 5,13 (с, 2H), 4,35 (м, 1H), 3,79 (с, 1H), 3,67-3,56 (м, 4H), 3,39-3,32 (м, 4H), 2,33 (м, 1H), 2,16 (м, 1H), 1,98 (м, 2H), 1,69-1,20 (м, 4H)
1134	A	A	442	2,3	ЯМР <sup>1</sup> H (MeOH-d <sub>4</sub> ): 8,5 (с, 1H), 8,3 (м, 3H), 4,4 (м, 1H), 3,6 (м, 4H), 2,6 (м, 1H), 1,5-2,3 (м, 12H)

1135	A	A	484,42	2,32	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,23 (с, 1H), 8,42 (дд, J=9,8, 2,7 Гц, 1H), 8,33-8,06 (м, 3H), 7,49 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,15 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,24 (с, 3H), 3,55 (д, J=12,5 Гц, 3H), 2,83 (д, J=12,5 Гц, 2H), 1,99 (с, 2H), 1,72 (ддд, J=33,2, 19,4, 9,2 Гц, 5H), 1,46-1,02 (м, 4H)
1136	A	A	417,48	1,99	
1137	A	A	459,52	2	
1138	A	A	345,16	0,55	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,40 (с, 1H), 8,56-8,13 (м, 2H), 7,89 (с, 2H), 4,37 (с, 6H), 3,21 (д, J=22,3 Гц, 1H), 2,27 (с, 1H), 2,01 (с, 1H), 1,63-1,14 (м, 2H)
1139	A	A	472,32	2,06	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,55 (дд, J=9,8, 2,7 Гц, 1H), 8,08 (м, 2H), 5,12 (м, 2H), 4,19 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 2,33 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 2,06-1,77 (м, 8H), 1,69-1,21 (м, 4H)
1140	A	A	443,53	2,29	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9,91 (с, 1H), 8,51 (дд, J=9,4, 2,8 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=2,6, 1,7 Гц, 1H), 8,22 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,07 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,42 (д, J=6,2 Гц, 1H), 5,10-4,92 (м, J=7,8, 3,9 Гц, 1H), 4,48-4,30 (м, 1H), 3,42 (кв, J=11,8, 6,1 Гц, 4H), 2,44 (дт, J=12,9 Гц, 1H), 2,11-1,81 (м, 7H), 1,75-1,46 (м, 3H)
1141	A	A	467,52	1,78	
1142	A	A	403,15	1,7	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,67 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,32 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,50-4,43 (м, 1H), 3,70-3,63 (м, 1H), 3,31 (квин, J=1,6 Гц, 1H), 2,47-2,39 (м, 1H), 2,30 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,15-2,08 (м, 2H), 1,70 (кв, J=11,9 Гц, 2H), 1,50-1,14 (м, 2H) и -0,00 (TMS) м.д.
1143	A	A	387,06	1,45	
1144	A	A	456,07	1,78	<sup>1</sup> H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,83 (с, 1H), 8,67-8,09 (м, 4H), 2,67 (с, 3H), 2,18 (дд, J=101,0, 49,9 Гц, 5H), 1,34 (д, J=29,6 Гц, 3H)

1145	A	A			1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,24 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,43 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=2,7, 1,5 Гц, 1H), 8,16 (д, J=3,8 Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,50 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,58-4,18 (м, 1H), 3,42-3,32 (м, 1H), 2,11 (д, J=13,1 Гц, 2H), 1,98-1,69 (м, 4H), 1,68-1,14 (м, 4H), 0,92 (т, J=7,4 Гц, 3H)
1146	A	A			1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,25 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,43 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,26 (дд, J=2,8, 1,5 Гц, 1H), 8,21-8,10 (м, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,48 (д, J=7,4 Гц, 1H), 4,59-4,22 (м, 1H), 3,33-3,20 (м, 4H), 2,31-1,96 (м, 2H), 1,94-1,16 (м, 7H), 0,92 (т, J=7,4 Гц, 3H)
1147	A	A			1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,24 (с, 1H), 8,39 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,32-8,26 (м, 1H), 8,20 (дд, J=9,7, 3,2 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,24 (т, J=22,3 Гц, 1H), 4,37 (с, 1H), 3,47 (д, J=7,8 Гц, 1H), 2,18 (д, J=10,5 Гц, 1H), 2,03-1,14 (м, 9H), 0,96 (т, J=7,3 Гц, 3H)
1148	A	A			1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,30 (с, 1H), 8,39 (дд, J=9,8, 2,9 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=2,7, 1,5 Гц, 1H), 8,18 (дд, J=4,9, 3,0 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,32 (с, 1H), 3,40 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,14 (д, J=12,7 Гц, 1H), 1,97-1,17 (м, 9H), 1,10-0,80 (м, 3H)
1149	A	A	445,51	2,37	
1150	A	A	457,47	2,47	
1151	A	A	461,51	2,15	
1152	A	A	493,5	2,39	
1153	A	A	443,21	1,99	
1154	A	A			1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,63-8,40 (м, 1H), 8,31-8,03 (м, 2H), 7,99 (дд, J=3,9, 1,1 Гц, 1H), 4,49 (т, J=11,5 Гц, 1H), 3,44-3,25 (м, 3H), 3,22-3,08 (м, 1H), 2,29 (дд, J=40,0, 12,5 Гц, 2H), 2,13-1,16 (м, 8H), 1,00 (кв, J=7,0 Гц, 3H)
1155	A	A	457,28	2,16	
1156	A	A	457,28	2,13	

1157	A	A	443,21	2,11	
1158	A	A	443,41	2,09	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,63–8,40 (м, 1H), 8,23–8,12 (м, 2H), 8,04 (т, J=4,4 Гц, 1H), 4,56 (дд, J=7,7, 3,8 Гц, 1H), 3,64–3,47 (м, 1H), 2,28 (дд, J=13,6, 4,0 Гц, 1H), 2,19–1,46 (м, 9H), 1,01–0,73 (м, 3H)
1159	A	A	457,22	2,25	
1160	A	A	457,22	2,21	
1161	A	A	360,47	1,68	
1162	A	A	430,14	2,5	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,32 (с, 1H), 8,78 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=4,8, 3,4 Гц, 2H), 7,60 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,74 (т, J=6,4 Гц, 1H), 3,64 (д, J=17,5 Гц, 3H), 2,95 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,03–1,30 (м, 11H)
1163	C	C	470,46	1,58	
1164	A	A	470,46	1,65	
1165	A	A	441,64	2,75	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,27 (с, 1H), 8,70–8,02 (м, 3H), 7,63 (дд, J=63,2, 7,4 Гц, 2H), 4,13 (с, 1H), 3,70 (с, 1H), 2,23–0,92 (м, 18H)
1166	A	A	455,65	2,96	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,27 (с, 1H), 8,62–7,97 (м, 3H), 7,59 (дд, J=41,7, 7,6 Гц, 2H), 4,13 (с, 1H), 3,71 (с, 1H), 2,21–0,92 (м, 20H)
1167	C	C	543,6	2,55	
1168	A	C	444,49	1,78	
1169	A	A	486,52	1,74	
1170	A	A	531,57	2,02	
1171	C	A	577,51	2,57	
1172	A	A	501,5	2,16	
1173	A	A	442,29	2,94	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,33 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,78 (дд, J=19,9, 2,5 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,26 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,47–4,21 (м, 2H), 2,12 (с, 2H), 1,76–1,33 (м, J=25,6, 14,7 Гц, 11H), 1,19 (д, J=9,9 Гц, 3H), 1,08 (д, J=7,0 Гц, 1H)

1174	C	C	583,52	1,77	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) $\delta$ 8,49 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,6 Гц, 0H), 8,39 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,29 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,19 (д, J=4,1 Гц, 0H), 4,74-4,58 (м, 1H), 4,38 (дт, J=42,8, 21,3 Гц, 2H), 3,84 (дд, J=16,3, 6,7 Гц, 1H), 3,70-3,58 (м, 1H), 3,48 (с, 1H), 3,31 (дт, J=3,2, 1,6 Гц, 6H), 3,02 (с, 1H), 2,61 (т, J=11,7 Гц, 1H), 2,21 (д, J=6,0 Гц, 3H), 2,11-1,86 (м, 5H), 1,86-1,27 (м, 7H), 0,92 (д, J=6,1 Гц, 6H)
1175	A	A	456,35	2,98	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,33 (с, 1H), 8,83 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4,1 Гц, 1H), 7,18 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,33 (с, 1H), 4,23-3,97 (м, J=25,1, 15,2 Гц, 1H), 2,05 (ушир.д с, J=34,2 Гц, 2H), 1,91-1,31 (м, 14H), 0,83 (т, J=7,0 Гц, 3H)
1176	A	A	401,17	1,72	
1177	A	A	417,16	1,95	1H ЯМР (300 МГц, d6-ДМСО) $\delta$ 12,39 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,44 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,51-4,31 (м, 1H), 4,13-3,93 (м, 3H), 3,17 (д, J=5,3 Гц, 1H), 2,11-1,89 (м, 1H), 1,88-1,49 (м, 2H), 1,48-1,13 (м, 2H)
1178	A	A	430,22	2,5	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,32 (с, 1H), 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=4,9, 3,2 Гц, 2H), 7,60 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,73 (т, J=6,3 Гц, 1H), 4,07 (кв, J=5,3 Гц, 2H), 3,61 (с, 3H), 3,17 (д, J=5,3 Гц, 4H), 2,95 (д, J=6,7 Гц, 1H), 2,02-1,35 (м, 10H)
1179	A	A			1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,32 (с, 1H), 8,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,24-8,11 (м, 2H), 7,60 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,74 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,07 (кв, J=5,3 Гц, 2H), 3,63 (с, 3H), 2,95 (д, J=6,6 Гц, 1H), 2,06-1,33 (м, 10H)

<b>1180</b>	A	A	467,46	1,8	
<b>1181</b>	A	A	459,09	2,26	1H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8,24 (с, 1H), 8,02 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,36 (д, J=6,8 Гц, 1H), 3,91 (с, 2H), 3,74-3,64 (м, 3H), 3,49-3,30 (м, 3H), 2,68 (с, 1H), 2,23 (с, 1H), 2,09 (с, 1H), 1,91 (с, 1H), 1,58 (д, J=13,4 Гц, 2H), 1,22 (дд, J=21,2, 9,9 Гц, 3H)
<b>1182</b>	A	A	486,65	2,05	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 8,30-8,05 (м, 1H), 7,60 (дд, J=7,3, 2,4 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=5,0, 2,1 Гц, 1H), 4,09 (м, 1H), 3,57 (м, 1H), 3,17 (м, 4H), 1,99 (м, 2H), 1,77 (м, Гц, 4H), 1,56-1,10 (м, 3H)
<b>1183</b>	A	A	416,31	3,04	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,94 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,00 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,92 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,76 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,07 (д, J=23,8 Гц, 2H), 1,89-1,46 (м, 7H)
<b>1184</b>	A	A	416,13	2,26	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,92 (д, 1H), 8,22 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,02 (д, J=4,2 Гц, 1H), 4,94 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,78 (д, J=6,7 Гц, 1H), 2,13-2,02 (м, 3H), 1,93-1,45 (м, 7H)
<b>1185</b>	A	A	360,15	1,71	
<b>1186</b>	A	A	570,68	1,56	
<b>1187</b>	A	A	444,01	2,61	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,74 (с, 1H), 8,76 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,43-8,34 (м, 2H), 4,94-4,84 (м, 1H), 4,08 (ддд, J=7,1, 2,3 Гц, 2H), 3,01 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,05-1,99 (м, 1H), 1,98-1,84 (м, 2H), 1,65 (комплекс м, J=79,2 Гц, 8H), 1,13 (т, J=7,1 Гц, 3H)
<b>1188</b>	A	A	396,24	1,97	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,49 (ддд, J=27,3, 9,7, 2,9 Гц, 1H), 8,25-8,08 (м, 2H), 8,01 (дд, J=9,2, 4,1 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=23,6, 2,3 Гц, 1H), 7,56-7,43 (м, 1H), 6,28 (дт, J=7,3, 2,4 Гц, 1H), 4,73-4,27 (м, 2H), 2,60-1,58 (м, 9H)

1189	С	А	461	4,64	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,01 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O; 1H), 8,73 (д, J=2 Гц; 1H), 8,23 (д, J=2 Гц; 1H), 8,10 (дд, J=13,6, 4,4 Гц; 2H), 7,29 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O; 1H), 3,87-3,86 (м, 1H), 3,58-3,52 (м, 2H), 3,35-3,19 (м, 2H), 2,07-1,95 (м, 2H), 1,88-1,70
1190			474,2	2,03	
1191			476,15	2,34	
1192			432,11	2,27	
1193	А	А	500,22	2,04	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,45 (дд, J=9,6, 2,7 Гц, 1H), 8,36-8,18 (м, 2H), 5,17 (т, J=7,1 Гц, 1H), 4,42 (м, 1H), 3,77 (м, 1H), 3,29 (м, 4H), 2,34-2,19 (м, 2H), 2,08-1,84 (м, 4H), 1,74-1,28 (м, 4H), 0,98 (т, J=7,4 Гц, 3H)
1194	В	А	500,28	2,23	
1195			563,24	2,47	в ДМСО-d6 и D <sub>2</sub> O обмен
1196	А	А	388,43	1,84	
1197	А	А	415,18	1,96	1H ЯМР (300 МГц, MeOD) δ 8,91 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,27 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,30 (д, J=6,9 Гц, 1H), 2,86 (д, J=6,8 Гц, 1H), 2,12-2,03 (м, 2H), 1,98-1,64 (м, 6H), 1,63-1,52 (м, 2H)
1198			486,27	1,99	
1199			486,43	2,14	
1200			485,1	2,34	
1201			458,98	2,18	
1202			406,43	1,79	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,08 (с, 1H), 8,73 (ддд, J=7,9, 4,4, 1,5 Гц, 1H), 8,41-7,98 (м, 3H), 7,47 (дд, J=41,7, 7,0 Гц, 1H), 7,19 (ддд, J=14,2, 7,9, 4,7 Гц, 1H), 5,82-5,63 (м, 2H), 4,71 (д, J=73,1 Гц, 1H), 4,31 (д, J=11,2 Гц, 1H), 2,36-1,55 (м, 13H)

1203			490,23	1,99	1H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ 11,09 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,05 (м, 1H), 7,86 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,32-4,78 (м, 4H), 4,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 3,84 (с, 1H), 3,74-3,18 (м, 6H), 2,67 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,33-1,75 (м, 7H), 1,48-1,27 (м, 2H), 1,26-0,95 (м, 4H)
1204			457,06	2,04	
1205			417,16	1,77	
1206			429,58	1,94	
1207			431,5	1,94	
1208			429,5	1,85	
1209			456,42	1,88	
1210			472,47	1,75	
1211			486,42	1,88	
1212			396,44	1,94	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,28 (с, 1H), 8,59-8,07 (м, 4H), 7,90-7,36 (м, 3H), 6,25 (дт, J=16,0, 2,0 Гц, 1H), 4,79-4,15 (м, 2H), 2,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 2,19-1,55 (м, 6H), 1,50-1,10 (м, 1H)
1213			480,65	2,16	
1214			411,49	1,74	
1215			460,23	1,91	
1216			444,23	2,15	
1217			430,39	2,26	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,38 (с, 1H), 8,75 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J=3,8 Гц, 1H), 8,22-8,16 (м, J=4,8 Гц, 2H), 7,47 (д, J=31,1 Гц, 2H), 5,23 (т, J=8,1 Гц, 1H), 4,11 (кв, J=5,1 Гц, 1H), 3,17 (д, J=5,2 Гц, 2H), 1,09 (д, J=6,0 Гц, 3H), 0,94 (д, J=6,7 Гц, 3H)
1218			406,18	1,8	
1219			406,44	1,79	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,08 (с, 1H), 8,86-8,63 (м, 1H), 8,39-7,90 (м, 3H), 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,21 (дд, J=7,9, 4,7 Гц, 1H), 5,74 (с, 1H), 4,27 (д, J=10,5 Гц, 2H), 2,89 (с, 1H), 2,79-2,66 (м, 1H), 2,15 (д, J=48,2 Гц, 6H), 1,93-1,17 (м, 4H)

1220			424,44	2,1	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,27 (с, 1H), 8,45 (дд, J=9,8, 2,8 Гц, 1H), 8,30-8,08 (м, 3H), 7,45 (д, J=6,9 Гц, 1H), 4,86 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 2,35-1,94 (м, 7H), 1,81 (д, J=5,5 Гц, 5H)
1221			424,45	2,02	
1222			440,46	2,22	
1223			440,5	2,34	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,35 (с, 1H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,40-8,01 (м, 3H), 7,48 (д, J=6,7 Гц, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 2,35-1,56 (м, 13H)
1224			461,19	2,46	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,56 (с, 1H), 8,72 (т, J=8,2 Гц, 1H), 8,54 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,40 (т, J=7,9 Гц, 1H), 8,33 (т, J=3,4 Гц, 2H), 7,79 (д, J=7,3 Гц, 1H), 4,66 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,81 (кв.д, J=17,5, 5,8 Гц, 2H), 1,78 (тд, J=28,9, 16,0 Гц, 6H), 1,18 (с, 5H)
1225			517,24	2,99	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) $\delta$ 12,44 (с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,58 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,23 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,55 (с, 1H), 4,72 (т, J=8,4 Гц, 1H), 4,17 (д, J=9,2 Гц, 1H), 1,90 (с, 2H), 1,68 (д, J=21,4 Гц, 4H), 1,32-0,95 (м, 5H), 0,84 (с, 9H)
1226			388,5	1,8	
1227			510,23	2,12	
1228			411,67	1,79	MeOD-d4; 8,5 (дд, 1H); 8,26 (с, 1H); 8,25 (дд, 1H); 7,95 (д, 1H); 4,6 (приблизительно д, 1H), 4,25 (м, 1H); 4,25 (м, 1H); 3,3 (м, 4H); 2,75 (м, 2H); 2,5 (приблизительно д, 1H); 2,2 (м, 4H); 1,7 (м, 2H)
1229			416,42	2,29	1H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) $\delta$ 8,72-8,64 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,71 (д, J=6,3 Гц, 1H), 3,67-3,57 (м, 2H), 2,33-2,26 (м, 1H), 2,10 (м, 1H), 1,78-1,70 (м, 1H), 1,28-1,25 (м, 7H) и 1,19 (с, 3H) м.д.
1230	A	A	443,04	2,48	1H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ 8,15 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,08 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,88 (д, J=3,3 Гц, 1H), 3,80 (д, J=11,2 Гц, 1H), 3,68 (с, 1H), 3,26 (д, J=6,4 Гц, 4H), 2,56 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,14 (д, J=12,8 Гц, 1H), 1,99 (д, J=10,3 Гц, 1H), 1,9
1231	A	A	422,5	1,68	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,5 (дд, 1H), 8,15 (м, 2H), 8,0 (д, 1H), 4,2 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 2,3 (д, 1H), 2,2 (д, 1H), 1,9 (м, 2H), 1,2-1,6 (м, 4H)
1232	A	A	450,5	1,8	ЯМР 1H (MeOH-d4): 8,2 (м, 4H), 4,5 (м, 1H), 3,9 (м, 1H), 2,2 (м, 4H), 1,3-1,6 (м, 4H)

Таблица 4

IC<sub>50</sub>, EC<sub>50</sub>, ЯМР и ЖХМС данные для соединений фиг. 7

Соед. №	Клетки гриппа, MDCK защита, АТР (Все: IC <sub>50</sub> : мкМ) (среднее (все))	Клетки гриппа НА (-) 30 час А/PR/8 bDNA (Все: EC <sub>50</sub> : мкМ) (среднее (все))	ЖХМС_ Плюс	ЖХМС_ RT	ЯМР
1300	D		334	1,8	
1301					(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): 9,97 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,95 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,15 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,21 (д, J=4,8 Гц, 1H), 6,16 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 3,45-3,35 (ушир.бугор, 1H), 2,95-2,85 (ушир.бугор, 1H), 2,6-2,4 (ушир.бугор, 3H), 1,98-1,7 (м, 4H), 1,59 (с, 3H), 1,57 (с, 3H), 1,16 (д, J=5,6 Гц, 3H)

1302	В				(400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ): 9,95 (ушир.бугор, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,28 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,14 (д, J=6,0 Гц, 1H), 6,19 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,72 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 3,6-3,4 (м, 4H), 2,90-2,80 (м, 2H), 2,1-2,05 (м, 2H), 1,52 (с, 6H)
1303	D		360	2,6	500 МГц, CDCl <sub>3</sub> : 10,8 (ушир.экс, 1H), 9,12 (д, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,5 (дд, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,24 (м, 2H), 6,3 (д, 1H) 5,62 (дт, 1H), 2,9 (м, 2H), 2,23 (дм, 2H), 2,0 (м, 2H)
1304			360	2,6	500 МГц, CDCl <sub>3</sub> : 10,8 (ушир.экс, 1H), 9,12 (д, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,45 (д, 1H), 8,35 (д, 1H), 7,5 (дд, 1H), 7,31 (д, 1H), 7,29 (д, 1H), 7,24 (м, 2H), 6,3 (д, 1H) 5,62 (дт, 1H), 2,9 (м, 2H), 2,23 (дм, 2H), 2,0 (м, 2H)
1305			342	2,3	
1306			342	2,3	500 МГц MeOD-d4: 8,65 (д, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,9 (д, 1H), 7,24 (дд, 2H), 7,13 (м, 4H), 6,5 (д, 1H), 5,65 (м, 1H), 2,8 (м, 3H), 2,2 (м, 1H), 2,08 (м, 1H), 1,9 (м, 3H)
1307	A	A	380,2	3,52	ДМСО d6 12,2 (с, 1H); 8,7 (с, 1H); 8,3 (с, 1H); 8,15 (м, 2H); 7,0 (д, 1H); 5,4 (д, 1H); 4,8 (д, 1H); 4,4 (ушир.с, 1H); 4,1 (ушир.с, 1H); 1,9-1,6 (м, 6H)
1308			370	2,1	500 МГц: MeOD-d4: 8,9 (д, 1H), 8,4 (с, 2H), 8,3 (д, 1H), 7,4 (м, 1H), 2,1 (м, 1H), 1,9 (м, 2H), 1,8 (м, 2H), 1,75 (м, 2H), 1,3 (м, 6H)
1309			326	2,1	
1310			327	0,4	500 МГц, MeOD-d4: 8,75 (дд, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,39 (дд, 1H), 8,25 (д, 1H), 7,69 (д, 2H), 7,35 (дд, 1H), 7,2 (д, 2H), 4,36 (м, 1H), 3,40 (т, 1H), 3,2 (м, 1H), 2,3 (м, 5H), 2,00 (квин, 1H), 1,7 (м, 4H)
1311			328,3	2	
1312	A	A	328,3	2	

1313	D		330,1	2,25	{300 МГц, CDCl <sub>3</sub> } 10,68 (ушир.с, 1H), 8,56 (дд, 1H), 8,25 (д, 1H), 8,04 (д, 1H), 4,95 (д, 1H), 4,14 (м, 1H), 2,20 (м, 2H), 1,89-1,31 (м, 7H)
1314	D		362	2,3	
1315	B		360,2	3,05	{CDCl <sub>3</sub> , 300 МГц} 8,76 (д, 1H), 8,28 (д, 1H), 7,99 (д, 1H), 7,98 (с, 1H), 4,92 (д, 1H), 4,11 (м, 1H), 3,89 (с, 3H), 2,21 (м, 2H), 1,89-1,23 (м, 8H)
1316	D				{400 МГц, CDCl <sub>3</sub> }: 9,16 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 9,07 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,4 Гц, добавление D <sub>2</sub> O изменяло на с, 1H), 8,07 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,28 (с, замена на D <sub>2</sub> O, 1H), 2,98-2,95 (м, 1H), 1,05-1,00 (кв, 2H), 0,75-0,71 (м, 2H)
1317	B				{400 МГц, CDCl <sub>3</sub> }: 8,98 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,28 (ушир.с, 1H), 8,17 (ушир.с, 1H), 7,98 (с, 1H), 4,42 (д, J=6,4 Гц, добавление D <sub>2</sub> O изменяло на с, 1H), 4,20-4,15 (м, 1H), 2,25 (ушир.д, J=11,2 Гц, 2H), 2,03 (с, 3H), 1,88 (ушир.д, J=12,4 Гц, 2H), 1,78-1,75 (м, J=13,2 Гц, 1H), 1,61-1,50 (м, 2H), 1,33-1,27 (м, 3H)
1318	A	A	312,1	1,96	1H ЯМР {300 МГц, CDCl <sub>3</sub> } 10,72 (с, 1H), 8,85 (дд, J=1,3, 7,9 Гц, 1H), 8,38 (д, J=3,9 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 8,05 (д, J=3,5 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=4,8, 8,0 Гц, 1H), 4,97 (д, J=6,5 Гц, 1H), 4,23-4,13 (м, 1H), 2,22-2,18 (м, 2H), 1,91-1,26 (м, 8H)
1319	B		327,1	1,5	1H ЯМР {300 МГц, d <sub>4</sub> метанол} 8,24 (д, 1H), 7,99 (с, 1H), 1 7,92 (д, 1H), 7,88 (д, 1H), 4,15 (м, 1H), 2,15 (м, 2H), 1,91-1,26 (м, 8H)
1320	D		360,2	2,3	
1321	D		360,2	2,3	
1322	D		374,2	2,4	
1323	D		362,2	1,5	

1324	D		328,2	2,07	1H ЯМР (300 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) 10,84 (с, 1H), 8,91 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29-8,14 (м, 3H), 6,13 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,96 (с, 1H), 3,86 (с, 1H), 2,15-1,48 (м, 10H)
1325	D				(400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): 12,35 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,76 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, добавление D <sub>2</sub> O изменяло на с, 1H), 8,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,84 (ушир.д, J=6,4 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 4,64 (секстет, J=8,0 Гц, добавление D <sub>2</sub> O изменяло на квинтет, J=8,0 Гц, 1H), 2,49-2,19 (м, 2H), 2,17-2,10 (м, 2H), 1,80-1,72 (м, 2H)
1326	B				(400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): 12,31 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,75 (ушир.д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,13 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,55-7,50 (м, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 4,47-4,40 (м, 1H), 2,06-2,0 (м, 2H), 1,80-1,50 (м, 6H)
1327	D				(400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): 12,87 (д, J=2,4 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,16 (д, J=4,0 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,4 Гц, добавление D <sub>2</sub> O изменяло на с, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,90 (ушир.с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 3,79 (с, 2H), 2,25-2,20 (м, 2H), 1,95-1,85 (м, 2H), 1,80-1,62 (м, 4H)
1328	A	A			(400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): 12,49 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 10,1 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,72 (ушир.с, 1H), 8,29 (ушир.с, 1H), 8,23-8,20 (м, 2H), 4,70-4,50 (м, 1H), 3,94 (ушир.с, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,32 (с, 2H), 2,19-2,00 (м, 6H)
1329	D		361,2	1,4	
1330	D		361,2	1,4	

1331	D				(400 МГц, ДМСО-d6): 12,30 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,40 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,24 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,8 Гц, 1H), 3,57 (с, 3H), 2,79-2,73 (м, 2H), 2,45-2,38 (м, 2H), 2,05-1,96 (м, 2H)
1332	D				(400 МГц, ДМСО-d6): 13,11 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 9,22 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,62 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,32 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 2H), 8,07 (с, 1H), 4,20-4,17 (м, 1H), 3,15-3,10 (м, 1H), 2,16-2,10 (м, 7H), 1,70-1,59 (м, 4H)
1333	D		342	0,25	(d4-метанол, 300 МГц) 8,88 (д, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,48 (д, 1H), 8,36 (д, 1H), 3,89 (дд, 2H), 3,73-3,59 (м, 2H), 3,02 (дд, 2H), 2,44 (м, 1H), 2,02 (ушир.дд, 2H), 1,80 (м, 1H), 1,59 (м, 1H)
1334	D		377,1	3,863	(400 МГц, ДМСО-d6 + D <sub>2</sub> O): 8,64 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,39 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 4,13-4,10 (м, 1H), 3,10-3,0 (м, 1H), 2,10 (ушир.д, J=10 Гц, 4H), 1,66-1,42 (м, 4H)
1335	D		406,1	3,217	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,39 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,8 Гц, 1H), 6,60 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 2,25 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,95 (ушир.т, J=11,6 Гц, 2H), 1,59-1,40 (м, 6H)
1336	D		396,1	5,16	(400 МГц, ДМСО-d6): 8,66 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,26 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,59 (д, J=6,8 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 4,27-4,20 (м, 1H), 1,95 (ушир.с, 2H), 1,81 (ушир.с, 2H), 1,68 (ушир.д, J=11,2 Гц, 2H), 1,54-1,42 (м, 4H).
1337	A	A	411,2	1,166	(400 МГц, ДМСО-d6 + D <sub>2</sub> O): 8,67 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,50 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 4,27-4,20 (ушир.с, 1H), 3,50-3,40 (м, 1H), 2,10-1,50 (м, 8H)

1338	D		376,2	2,13	ЯМР <sup>1</sup> H ДМСО-d <sub>6</sub> : 12,6 (с, 1H), 8,9 (с, 1H), 8,4 (м, 3H), 8,0 (м, 1H), 4,8 (ушир.с, 1H), 3,7 (с, 2H), 1,1-1,6 (м, 10H)
1339	D		386,25	2,85	ЯМР <sup>1</sup> H ДМСО-d <sub>6</sub> : 12,7 (с, 1H), 8,7 (м, 1H), 8,4 (м, 4H), 7,6 (м, 2H), 5,5 (ушир.с, 1H), 4,1 (м, 1H), 1,0-2,3 (м, 14H)
1340	A	A	400,3	3,22	
1341	B		355,4	3,1	
1342	A	A	428,2	2,84	
1343	D		375,3	1,39	(d4-метанол, 300 МГц) 8,83 (д, 1H), 8,44 и 8,29 (2с, 1H), 8,24 (д, 1H), 8,18 (с, 1H), 8,05 (д, 1H), 3,72 (дд, 1H), 3,51 (м, 2H), 2,84-2,64 (м, 3H), 2,77 (с, 3H), 2,44 (м, 1H), 2,15-1,99 (м, 2H), 1,79 (м, 1H), 1,36 (м, 1H)
1344	A	A	413,3	2,9	
1345	A	A	361,2	1,5	
1346	D		361,2	0,7	
1347	B		358,1	2,1	
1348	D		313,2	2,15	
1349	D		313,2	2	
1350	D		313,2	2,08	
1351	B		327,2	2,15	
1352	D		327,2	2,15	
1353	A	A	327,2	2,19	
1354	B	B	342,2	1,6	
1355	D		313,6	1,04	
1356	B		375,15	1,61	
1357	A		347	1,3	
1358	A	A	363,3	1,3	
1359	B		347,3	1,3	
1360	D		367,3	1,4	
1361	A		369,5	1,53	
1362	C	C	361,3	2,1	
1363	A	A	481,37	3,56	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,77 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,27 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,22 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 5H), 4,94-4,87 (м, 1H), 4,45 (дд, J=13,1, 30,3 Гц, 2H), 3,78-3,54 (м, 2H), 3,47-3,37 (м, 1H), 2,46-2,40 (м, 1H) и 2,09 (м, 1H) м.д.
1364	A	C	348,11	3,46	

1365	A	A	362,33	3,29	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, MeOD) δ 8,71 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,35 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,07 (с, 2H), 2,13 (квин, J=1,5 Гц, H), 1,37-1,33 (м, 2H) и 1,17-1,11 (м, 2H) м.д.
1366	A	A	362,15	3,6	Метанол-d <sub>4</sub> 8,7 (д, 1H); 8,2 (д, 1H); 8,1 (с, 1H); 8,0 (д, 1H); 7,65 (м, 1H); 4,2 (м, 2H); 2,0-1,6 (м, 6H)
1367	A	A			<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): 12,30 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 9,17 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,26 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,22 (д, J=4 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,32 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 3,32 (с, 1H), 1,77-1,61 (м, 8H), 1,30-1,28 (м, 2H)
1368	A	A			<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): 12,33 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,74 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,17 (д, J=4 Гц, 1H), 8,10 (д, J=2 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H, частичный обмен с D <sub>2</sub> O), 4,60 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 2,25 (ушир.с, 2H), 2,12 (ушир.с, 5H), 1
1369	A	A			<sup>1</sup> H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ): 12,33 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,17 (д, J=4,4 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,3 (с, 1H), 2,20-1,75 (м, 13H), 1,55 (д, J=12,8 Гц, 2H)
1370	A	A	360,42	3,78	<sup>1</sup> H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,35 (с, 1H), 8,66 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,23-8,20 (м, 2H), 7,75 (д, J=7,5 Гц, 1H), 4,45 (д, J=9,4 Гц, 1H), 2,65-2,62 (м, 2H), 2,50 (т, J=1,8 Гц, H), 2,36 (дд, J=12,2, 17,4 Гц, 1H), 2,26-2,20 (м, 3H), 2,07-2,04 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 2H) и -0,00 (с, H) м.д.

1371	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,32 (с, 1H), 8,78 (ушир.с, 1H), 8,28 (ушир.с, 1H), 8,17 (ушир.с, 1H), 8,13 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8 Гц, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 4,85 (ушир.с, 1H), 2,31-2,25 (м, 1H), 1,87-1,82 (м, 1H), 1,68 (ушир.с, 2H), 1,47 (ушир.с, 1H), 1,29-1,16 (м, 5H), 0,89-0,81 (м, 1H)
1372	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,33 (с, 1H), 8,77 (д, J=2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,85-4,77 (м, 1H), 2,64-2,60 (м, 1H), 2,36-2,34 (м, 1H), 2,22-2,19 (м, 1H), 1,97 (ушир.с, 1H), 1,85-1,84 (м, 1H), 1,72-0,83 (м, 13H)
1373	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,51 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,32 (д, J=2 Гц, 1H), 8,29 (д, J=3,6 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 6,96 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 3,03 (с, 2H), 2,47 (д, J=12,8 Гц, 2H), 1,75-1,74 (м, 2H), 1,51 (ушир.с, 5H), 1,35-1,33 (м, 1H)
1374	A	A			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,33 (с, 1H), 8,77 (д, J=2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,18 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,13 (д, J=4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,83-4,79 (м, 1H), 2,64-2,19 (м, 3H), 1,97 (ушир.с, 1H), 1,85-1,83 (м, 1H), 1,72 (дд, J1=11,6, 6,4 Гц, 1H), 1,28 (с, 9H), 1,1 (д, J=7, 3H)
1375	B	C	360,4	3,82	1H ЯМР (300,0 МГц, ДМСО) δ 12,53 (с, 1H), 8,63 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,33 (дд, J=2,7, 9,8 Гц, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,21 (д, J=3,2 Гц, 1H), 2,65 (д, J=10,3 Гц, 1H), 2,43-2,37 (м, 4H), 2,24 (т, J=9,1 Гц, 1H), 1,82 (т, J=11,6 Гц, 2H) и -0,00 (с, H) м.д.

1376	С	С			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,32 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,29-8,11 (м, 3H), 6,64 (с, обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 2,25-2,14 (м, 9H), 1,80-1,70 (м, 6H)
1377	С	С			(400 МГц, ДМСО-d6): 12,35 (ушир.с, 1H), 8,71 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,29 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,19-8,17 (м, 2H), 6,79 (д, J=9,6 Гц, частичный обмен с D <sub>2</sub> O, 1H), 5,01-4,99 (м, 1H), 1,82-1,79 (м, 3H), 1,66-1,27 (м, 6H), 0,88 (с, 9H)
1378	А	А			400 МГц, ДМСО-d6): 12,32 (с, 1H), 8,74 (д, J=2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,19-4,16 (м, 1H), 1,99-1,91 (м, 2H), 1,78-1,48 (м, 5H), 1,15-1,07 (м, 2H), 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,88 (д, J=7,2 Гц, 3H), 0,71 (д, J=6,8 Гц, 3H)
1379	А	А	358,3	2,91	(400 МГц, ДМСО-d6): 12,33 (ушир.с, 1H), 8,76 (д, J=2 Гц, 1H), 8,28 (д, J=2 Гц, 1H), 8,18 (д, J=2 Гц, 1H), 8,14 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,6 (д, J=5,6 Гц, 1H) 4,37-4,36 (ушир.м, 1H), 3,16 (д, J=5,6 Гц, 1H), 2,69 (ушир.с, 1H), 2,24 (ушир.с, 1H), 1,99 (т, J=12, 1H), 1,6-1,2 (м, 8H)
1380	А	С	403,34	3,1	
1381	А	С	388,37	4,04	
1382	А	А	388,37	4,02	
1383		А	371,34	3,99	
1384		С	388,37	4,26	
1385	А	А	388,37	4,26	
1386	С	С	401,23	3,89	
1387			424,54	3,53	1H ЯМР (300 МГц, ДМСО) δ 12,30 (с, 1H), 8,68 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,25 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,32-8,09 (м, J=19,6, 9,0 Гц, 2H), 7,62 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,06 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,77-6,59 (м, 2H), 4,57-4,33 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 3,21-2,77 (м, 4H), 2,29-2,11 (м, J=14,7 Гц, 1H), 1,87-1,66 (м, J=23,9, 12,0, 5,7 Гц, 1H)

Таблица 5

IC<sub>50</sub>, EC<sub>50</sub>, ЯМР и ЖХМС данные для соединений фиг. 8

№	Клетки гриппа, МДСК защита, АТР (Все: IC <sub>50</sub> : мкМ) (среднее (все))	Клетки гриппа HA (-) 30 час A/PR/8 bDNA EC <sub>50</sub> мкМ) (среднее (все))	ЖХМС_ Плюс	ЖХМС_ RT	ЯМР
1400	В		361,44	3,7	1H ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ): 1,53 (3H, м), 1,81 (2H, м), 1,98 (1H, м), 2,90 (1H, м), 3,31 (1H, м), 3,43 (1H, м), 3,58 (2H, м), 7,85 (1H, с), 8,30 (2H, д), 8,36 (1H, с), 8,68 (1H, д), 8,84 (1H, с), 12,52 (1H, с)
1401	В		361,44	3,59	1H ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ): 1,34 (1H, м), 1,60 (1H, м), 1,92 (2H, м), 2,20 (1H, м), 2,78 (2H, м), 3,24 (3H, м), 3,54 (1H, м), 7,99 (1H, с), 8,23 (1H, м), 8,30 (2H, д), 8,60 (1H, д), 8,70 (1H, с), 12,45 (1H, с)
1402	Д		361,44	3,57	1H ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ): 1,41 (2H, м), 1,92 (2H, м), 2,08 (1H, м), 2,83 (2H, м), 3,29 (2H, м), 3,44 (2H, м), 7,97 (1H, с), 8,20 (1H, с), 8,25 (1H, с), 8,30 (1H, с), 8,48 (1H, д), 8,71 (1H, с), 12,43 (1H, с)
1403	В		347,4	3,67	1H ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ): 1,94 (1H, м), 1,96 (2H, м), 2,14 (1H, м), 3,20 (2H, м), 3,71 (2H, м), 3,83 (1H, м), 7,89 (1H, с), 8,30 (4H, м), 8,69 (1H, с), 8,91 (1H, с), 12,58 (1H, с)
1404			347,4	3,54	1H ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ): 1,77 (1H, м), 2,12 (1H, м), 2,77 (1H, м), 3,00 (1H, м), 3,17 (1H, м), 3,34 (2H, м), 3,60 (2H, м), 7,98 (1H, с), 8,23 (1H, д), 8,31 (2H, м), 8,71 (3H, м), 12,53 (1H, с)

1405	D		394,45	5,28	<sup>1</sup> H ЯМР (DMCO-d6): 2,04 (4H, м), 2,84 (2H, м), 3,33 (1H, с), 5,61 (1H, м), 7,18 (3H, м), 7,27 (1H, д), 8,00 (1H, д), 8,21 (1H, т), 8,23 (1H, с), 8,26 (1H, с), 8,68 (1H, с), 12,34 (1H, с)
1406			333	3,54	<sup>1</sup> H ЯМР (CD <sub>3</sub> OD): 2,40-2,50 (2H, м), 2,6-2,7 (2H, м), 3,50-3,60 (3H, м), 3,7-3,8 (1H, м), 5,2-5,3 (1H, м), 8,40 (1H, с), 8,50 (1H, м), 8,55 (1H, с), 8,75 (1H, с)
1407			347	3,5	<sup>1</sup> H ЯМР (DMCO-d6): 1,80-1,90 (2H, м), 2,1-2,2 (2H, м), 3,05-3,15 (2H, м), 3,4-3,5 (2H, м), 4,30-4,40 (1H, м), 7,65-7,70 (1H, м), 8,30-8,35 (2H, м), 8,40-8,50 (1H, с), 8,60-8,70 (1H, с), 8,75-8,80 (1H, м), 12,0 (1H, с)
1408	A		347,47	3,68	<sup>1</sup> H ЯМР (DMCO-d6): 1,66 (1H, м), 1,85 (1H, м), 1,98 (1H, м), 2,11 (1H, м), 2,90 (2H, м), 3,32 (1H, м), 3,47 (1H, м), 4,46 (1H, м), 7,57 (1H, д), 8,31 (3H, м), 8,66 (3H, м), 12,47 (1H, с)
1409	D		348,44	4,42	<sup>1</sup> H ЯМР (DMCO-d6): 1,67 (2H, м), 1,96 (2H, д), 3,49 (2H, т), 3,96 (2H, д), 4,30 (1H, м), 7,62 (1H, д), 8,18 (1H, с), 8,22 (1H, с), 8,29 (1H, с), 8,72 (1H, с), 12,36 (1H, с)
1410	A		360,46	5,39	<sup>1</sup> H ЯМР (DMCO-d6): 1,17 (5H, м), 1,70 (6H, м), 2,67 (2H, д), 8,27 (1H, с), 8,42 (2H, с), 8,72 (1H, с), 12,57 (1H, с)
1411			374,5	5,47	<sup>1</sup> H ЯМР (DMCO-d6): 1,15 (8H, м), 1,28 (2H, м), 1,72 (2H, м), 1,84 (2H, м), 4,23 (1H, м), 7,43 (1H, д), 8,12 (1H, с), 8,18 (1H, с), 8,27 (1H, с), 8,73 (1H, с), 12,32 (1H, с)
1412	A		346,43	5,25	<sup>1</sup> H ЯМР (DMCO-d6): 0,85 (1H, м), 1,48 (4H, м), 1,68 (1H, д), 1,81 (2H, м), 2,04 (2H, м), 4,03 (1H, м), 7,49 (1H, д), 8,13 (1H, с), 8,19 (1H, с), 8,29 (1H, с), 8,73 (1H, с), 12,21 (1H, с)

1413			362	4,5	{d6-ДМСО, 400 МГц} 1,23-1,33 (2H, м), 1,72 (2H, д), 1,99-2,04 (1H, м), 3,27 (2H, т), 3,41 (2H, т), 3,85-3,89 (2H, м), 7,80 (1H, т), 8,14 (1H, д), 8,21 (1H, с), 8,28 (1H, д), 8,74 (1H, д), 12,35 (1H, ушир.с)
1414			375	3,95	{d6-ДМСО, 400 МГц} 1,14-1,24 (2H, м), 1,75-1,80 (5H, м), 2,11 (3H, с), 2,75 (2H, д), 3,40 (2H, т), 7,80 (1H, т), 8,13 (1H, д), 8,20 (1H, с), 8,28 (1H, д), 8,73 (1H, д), 12,35 (1H, с)
1415	D		348	3,27	{d6-ДМСО, 400 МГц} 1,66-1,74 (1H, м), 1,99-2,08 (1H, м), 2,67-2,74 (1H, м), 3,49-3,51 (2H, м), 3,58-3,67 (2H, м), 3,73 (1H, т), 3,79-3,84 (1H, м), 7,88 (1H, т), 8,16 (1H, д), 8,22 (1H, с), 8,29 (1H, д), 8,74 (1H, д), 12,36 (1H, ушир.с)
1416	B		347,47	3,54	1H ЯМР (CDCl <sub>3</sub> /MeOD): 0,83 (2H, м), 1,94 (1H, м), 2,32 (1H, м), 3,00 (1H, м), 3,30 (1H, м), 3,36 (2H, м), 3,46 (1H, м), 3,60 (1H, м), 3,87 (1H, м), 8,15 (1H, с), 8,24 (1H, с), 8,29 (1H, с), 8,68 (1H, с)
1417	D		333,51	5	1H ЯМР (ДМСО-d6): 2,15 (1H, м), 2,30 (2H, м), 3,35 (2H, м), 3,58 (1H, м), 4,77 (1H, м), 7,87 (1H, с), 8,29 (3H, м), 8,81 (1H, с), 8,94 (2H, ушир.с), 12,45 (1H, с)
1418	D		333,4	5	1H ЯМР (ДМСО-d6): 2,17 (1H, м), 2,34 (1H, м), 3,34 (3H, м), 3,58 (1H, м), 4,79 (1H, м), 7,87 (1H, д), 8,27 (3H, м), 8,68 (1H, с), 8,81 (2H, ушир.с), 12,45 (1H, с)
1419	B		403,48	3,18	1H ЯМР (ДМСО-d6): 0,82 (2H, м), 1,11 (1H, м), 1,22 (1H, м), 1,85 (2H, т), 1,98 (3H, с), 2,07 (1H, ушир.с), 3,00 (1H, т), 3,51 (1H, с), 3,83 (1H, м), 4,40 (1H, д), 8,40 (1H, с), 8,44 (1H, д), 8,65 (1H, с), 8,88 (1H, с), 9,20 (1H, ушир.с), 12,91 (1H, с)

Исследование in vivo.

Для исследований эффективности мышей линии Balb/c (возраст 4-5 недель) обрабатывали  $5 \times 10^5$  TCID<sub>50</sub> общим объемом, равным 50 мкл, путем интраназального закапывания (25 мкл/ноздры) под общей анестезией (кетамин/ксилазин). Неинфицированную контрольную группу обрабатывали средой тканевой культуры (DMEM, 50 мкл общий объем). Для профилактического исследования (фиг. 1) вводили только начальную дозу соединения 514 (100 мг/кг) или разбавителя (0,5% метилцеллюлоза/0,5% твин 80) за 2 ч до инфицирования путем принудительного перорального введения (10 мл/кг) и продолжали вводить дважды в день в течение 5 дней. Для лечебного исследования (фиг. 2) вводили только соединение 588 (200 мг/кг) или разбавитель (0,5% метилцеллюлоза/0,5% твин 80) путем принудительного перорального введения через 24 ч после инфицирования и продолжали вводить дважды в день в течение 10 дней. В течение 21 дней за животными вели наблюдение на предмет выживаемости и строили график кривой выживаемости Каплана-Мейера. Как показано на фиг. 1 и 2, соединения 514 и соединение 588 обеспечили полную выживаемость, которая статистически значимо отличалась от контрольной группы, обработанной разбавителем ( $P < 0,0001$ ).

Таблица 6

Модель терапии гриппа на мышах (дозирование @ 48 ч после инфицирования 30 мг/кг по два раза × 10 дней).

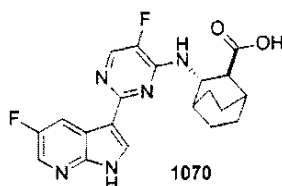
Соединения	Процент выживания	Процент потери веса (8 день)
<b>895</b>	100	12,8
<b>936</b>	100	20,9
<b>933</b>	100	28,0
<b>706</b>	75	27,0
<b>967</b>	75	30,9
<b>866</b>	62,5	29,5
<b>968</b>	37,5	32,7

Все ссылки, приведенные в настоящем описании, включены в данный документ в их полном объеме в виде ссылок. Как используется в настоящем описании, все аббревиатуры, символы и оговоренные условия согласуются с теми, которые используются в современной научной литературе. См., например, Janet S. Dodd, ed., The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors, 2<sup>nd</sup> Ed., Washington, D.C: American Chemical Society, 1997.

Понятно, что, хотя изобретение представлено вместе с подробным его описанием, вышеуказанное описание предназначено для иллюстрации и не ограничивает объем изобретения, которое определено объемом предлагаемой формулы изобретения. Другие аспекты, преимущества и модификации входят в объем следующей формулы изобретения.

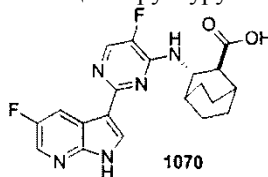
#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

##### 1. Соединение формулы



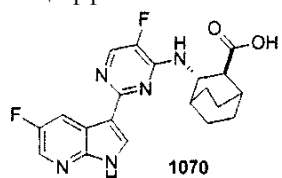
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Фармацевтическая композиция для снижения количества вирусов гриппа А, где фармацевтическая композиция содержит соединение, имеющее структуру



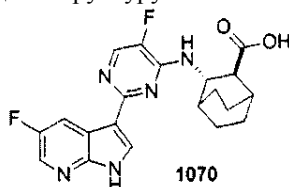
или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или разбавитель.

3. Способ снижения количества вирусов гриппа А в in vitro биологическом образце, включающий введение в указанный биологический образец эффективного количества соединения, имеющего структуру



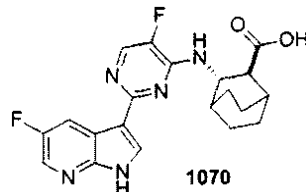
или его фармацевтически приемлемой соли.

4. Применение соединения, имеющего структуру



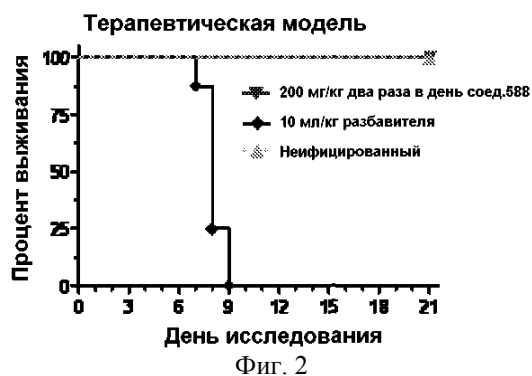
или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для снижения количества вирусов гриппа А у пациента.

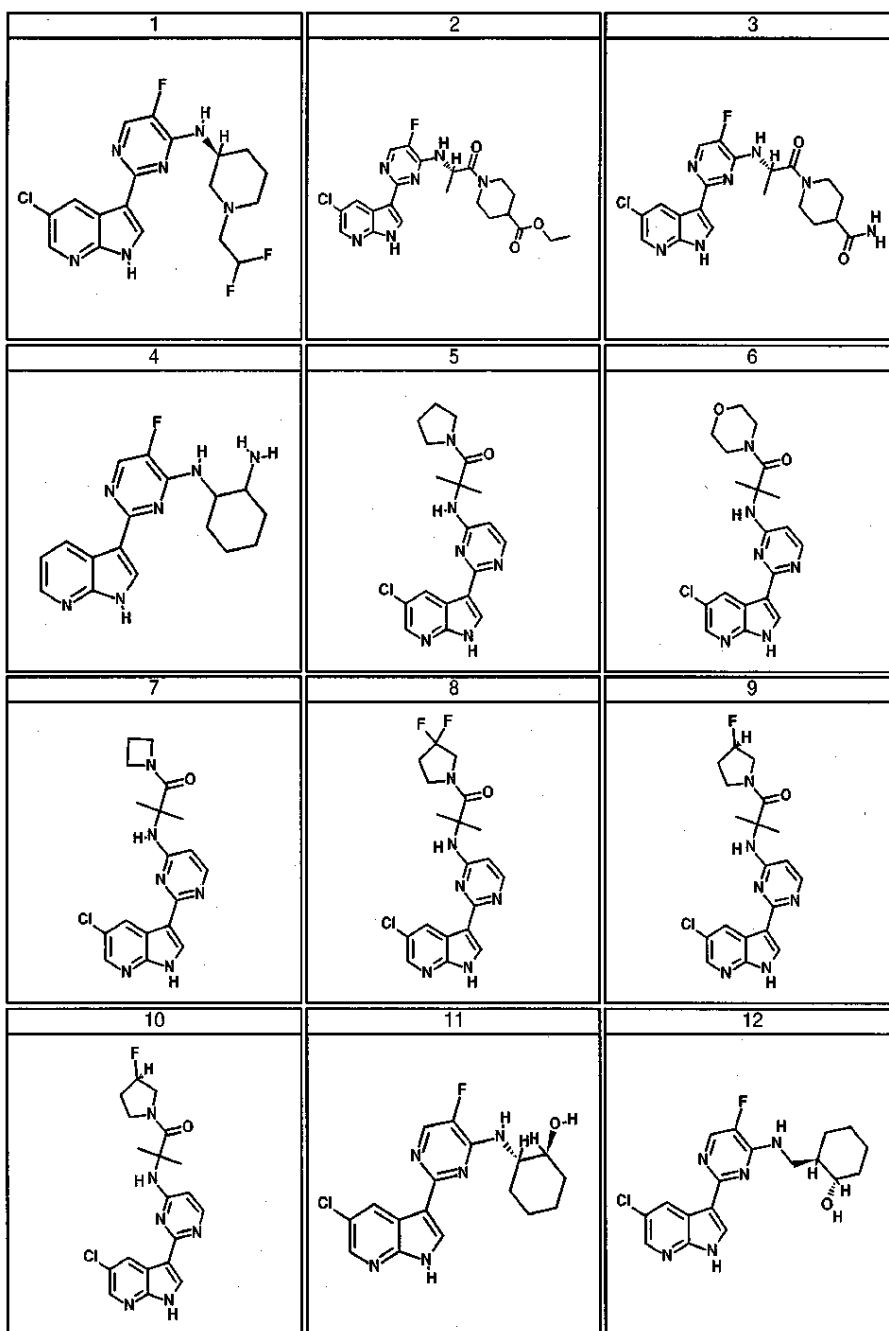
5. Применение соединения, имеющего структуру

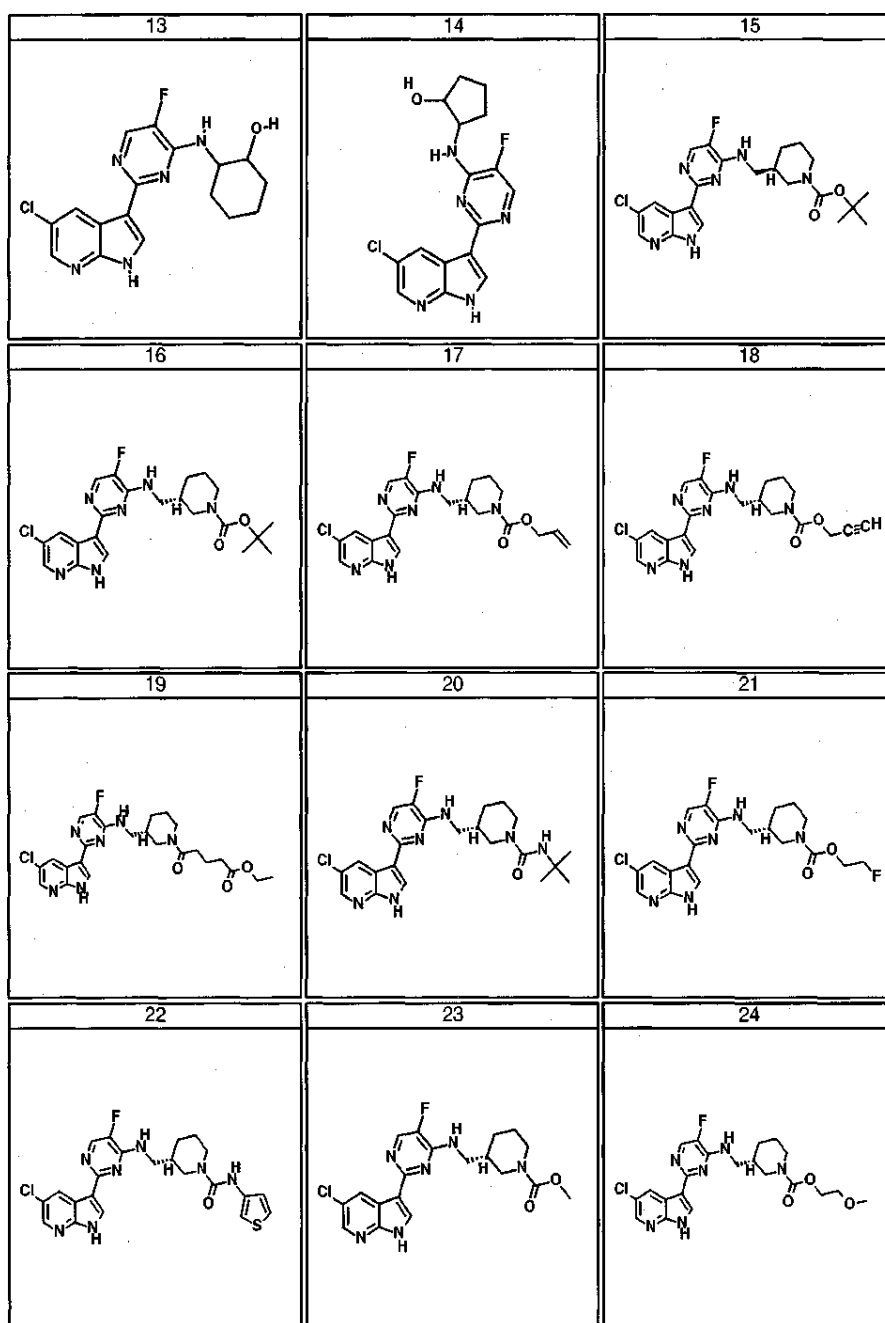


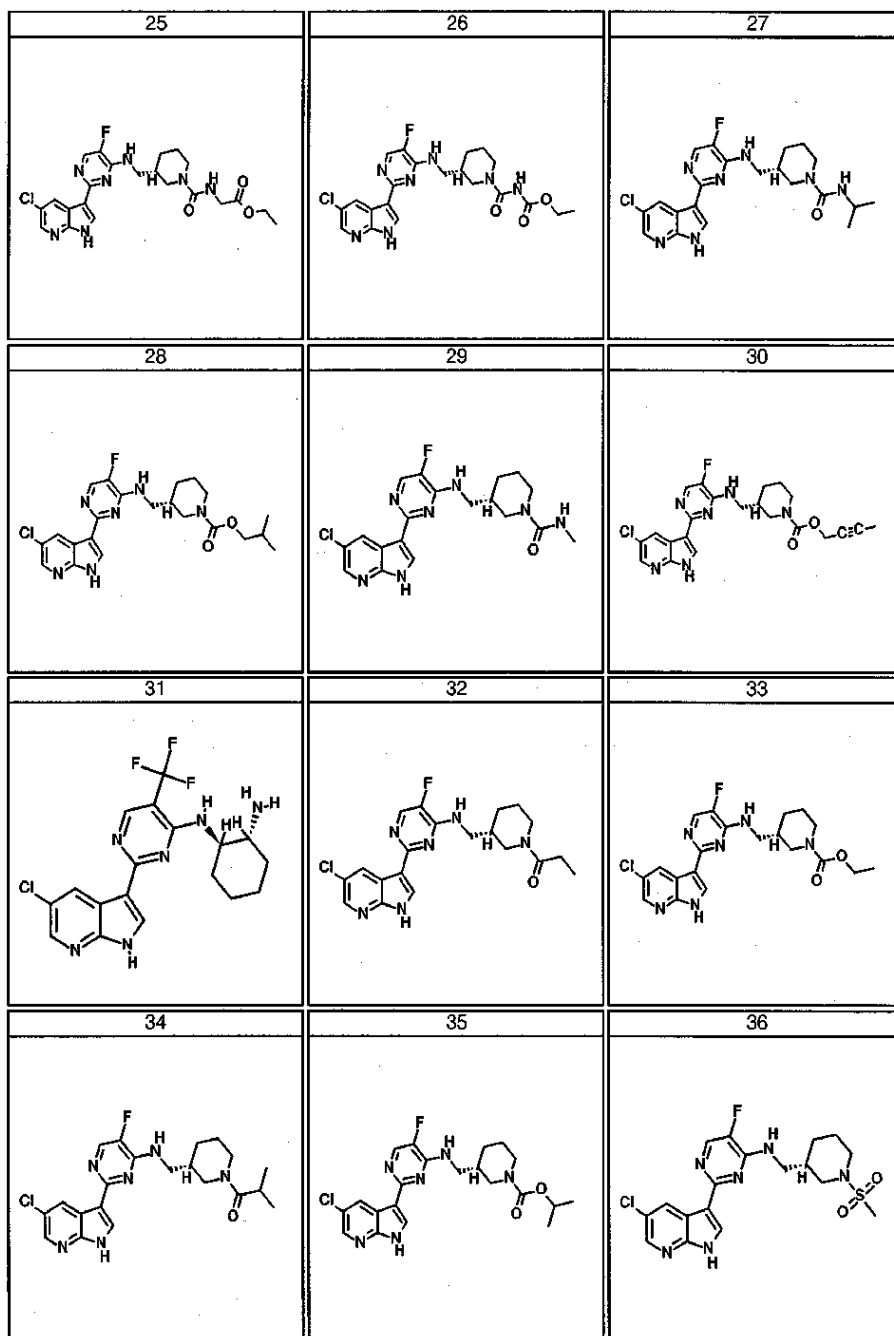
или его фармацевтически приемлемой соли для приготовления лекарственного средства для снижения инфекции вирусом гриппа А у пациента.

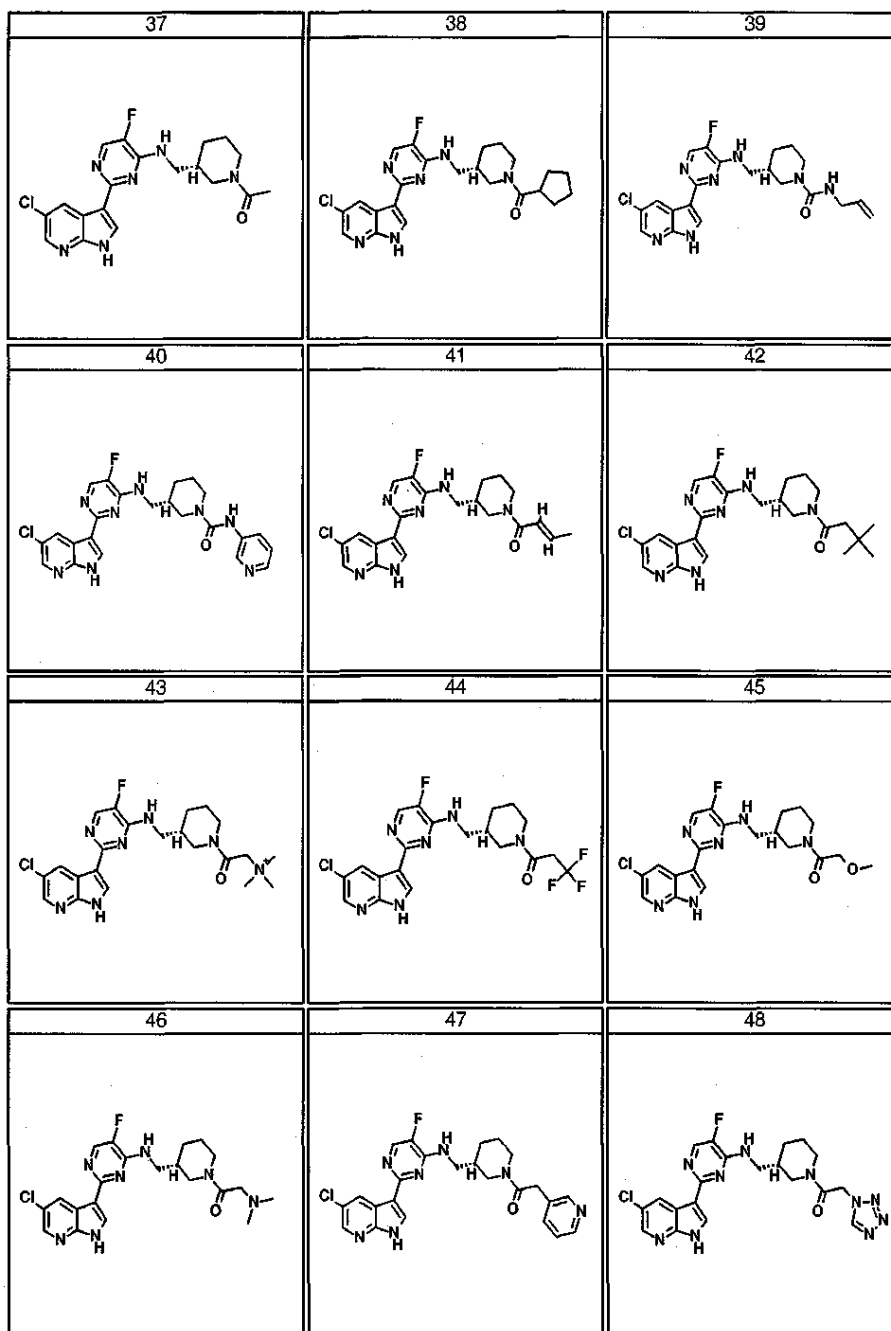
6. Способ снижения количества вирусов гриппа А в *in vitro* биологическом образце, включающий введение в указанный биологический образец эффективного количества соединения фармацевтической композиции по п.2.

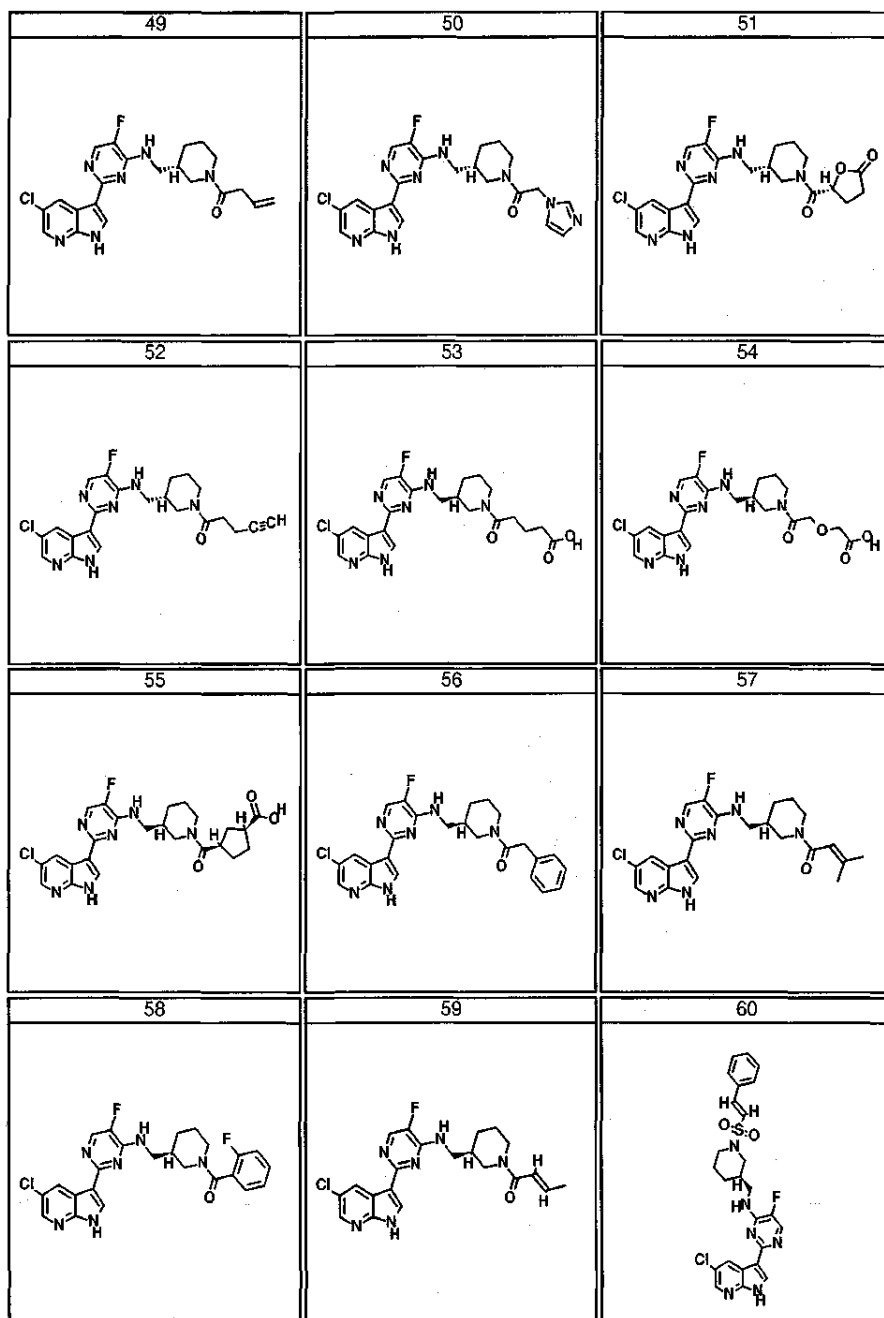


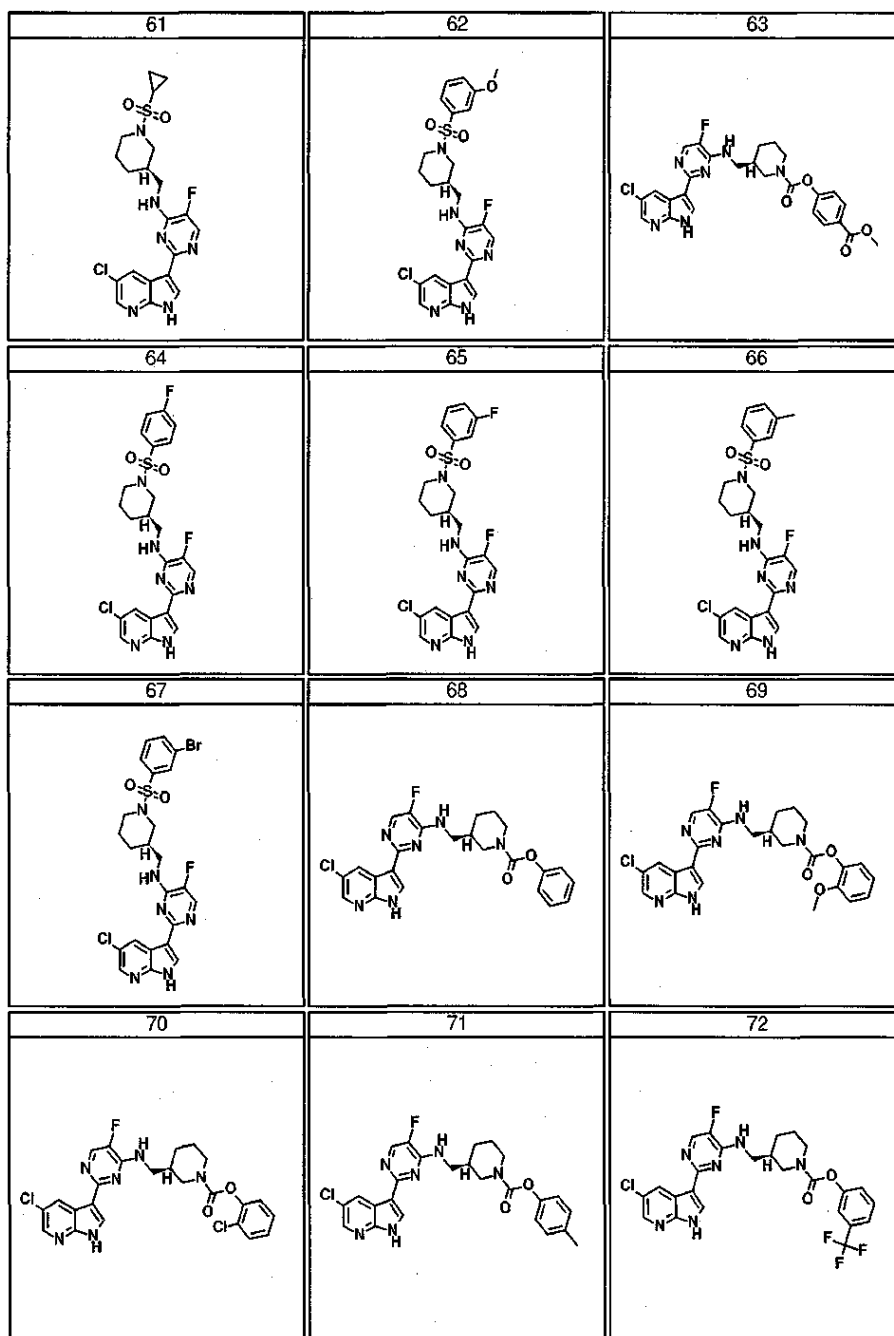


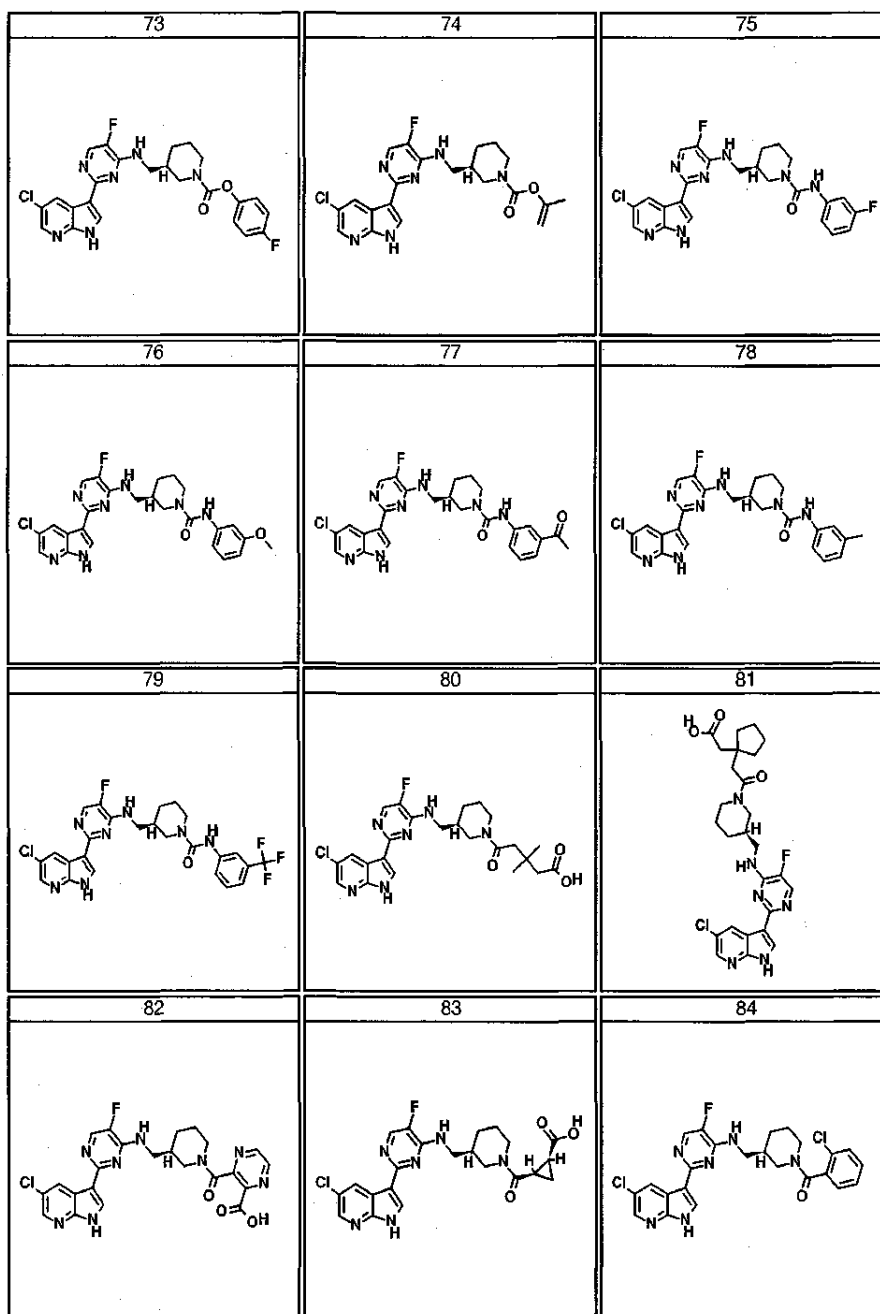


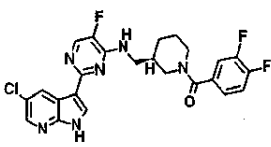
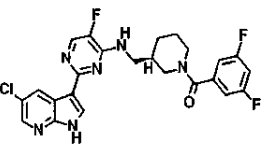
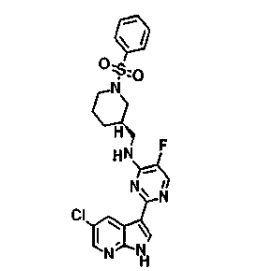
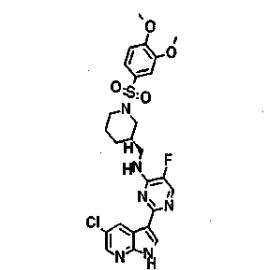
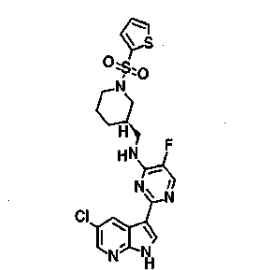
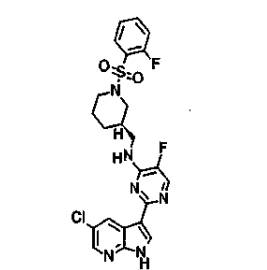
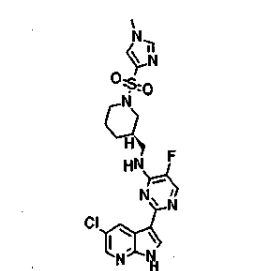
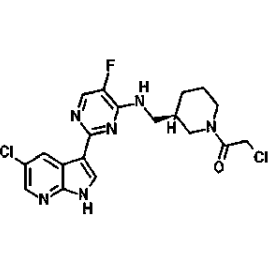
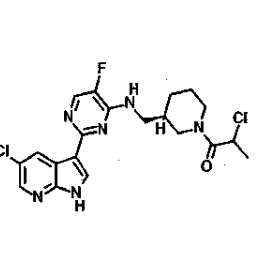
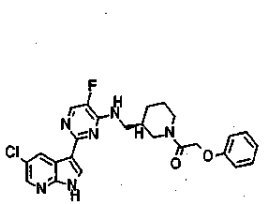
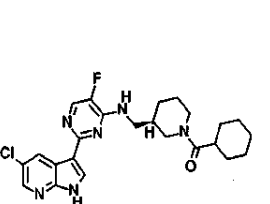
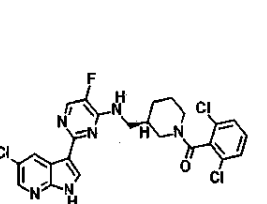


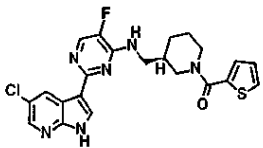
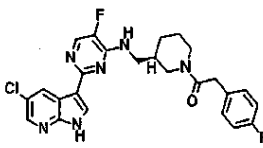
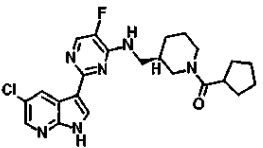
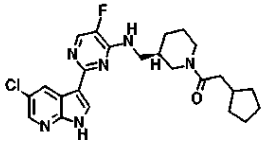
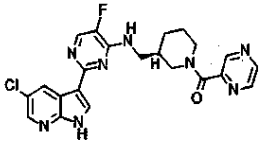
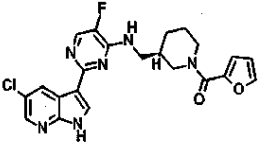
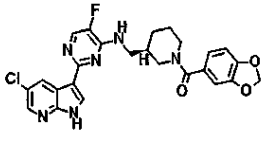
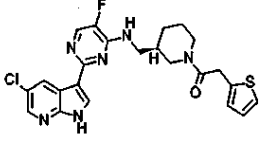
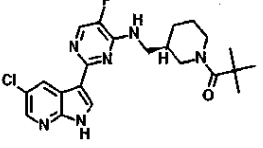
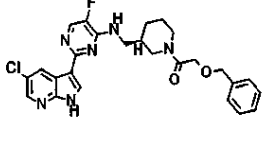
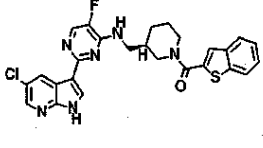
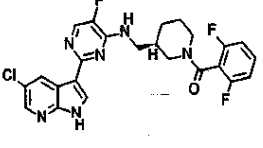


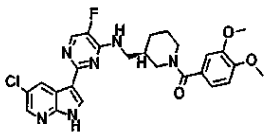
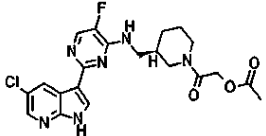
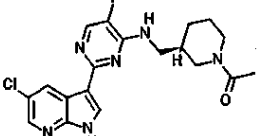
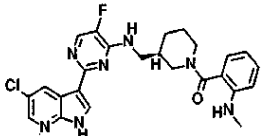
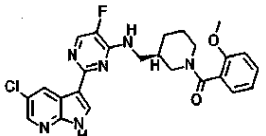
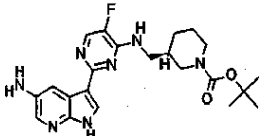
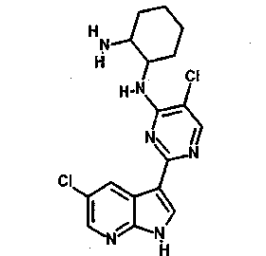
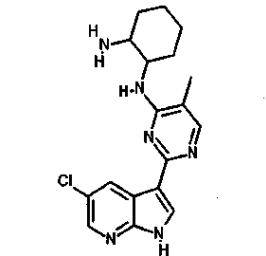
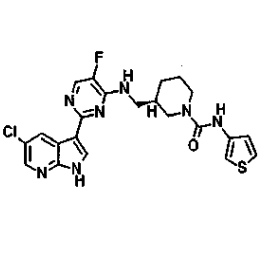
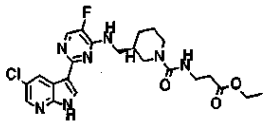
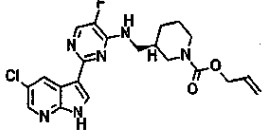
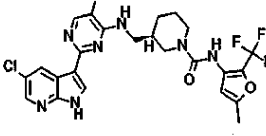


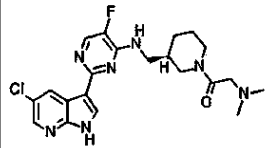
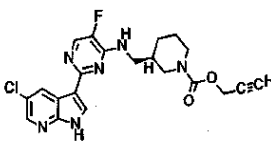
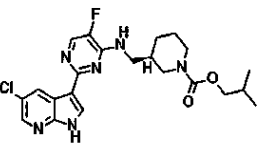
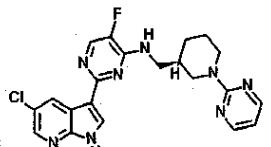
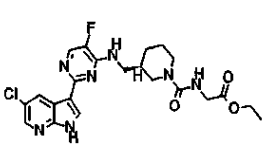
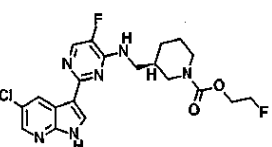
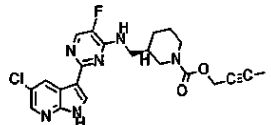
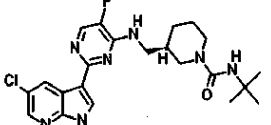
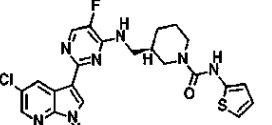
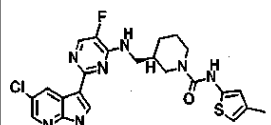
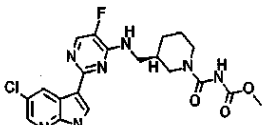
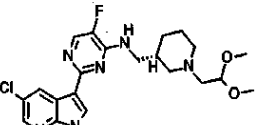


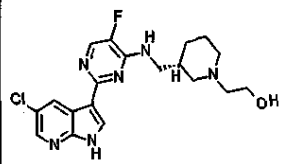
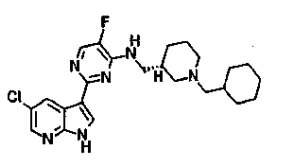
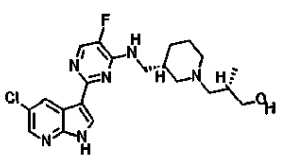
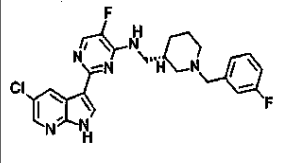
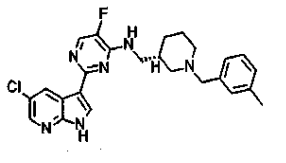
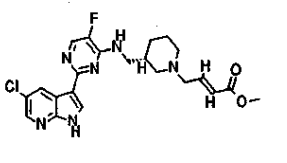
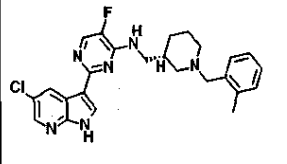
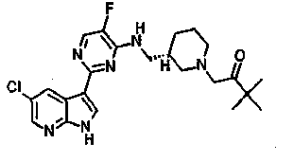
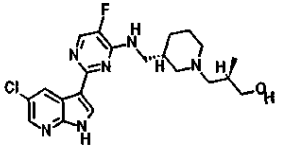
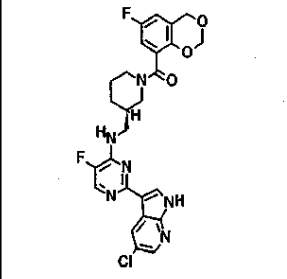
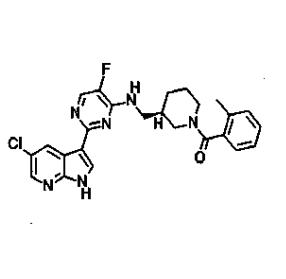
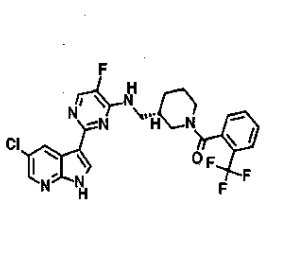


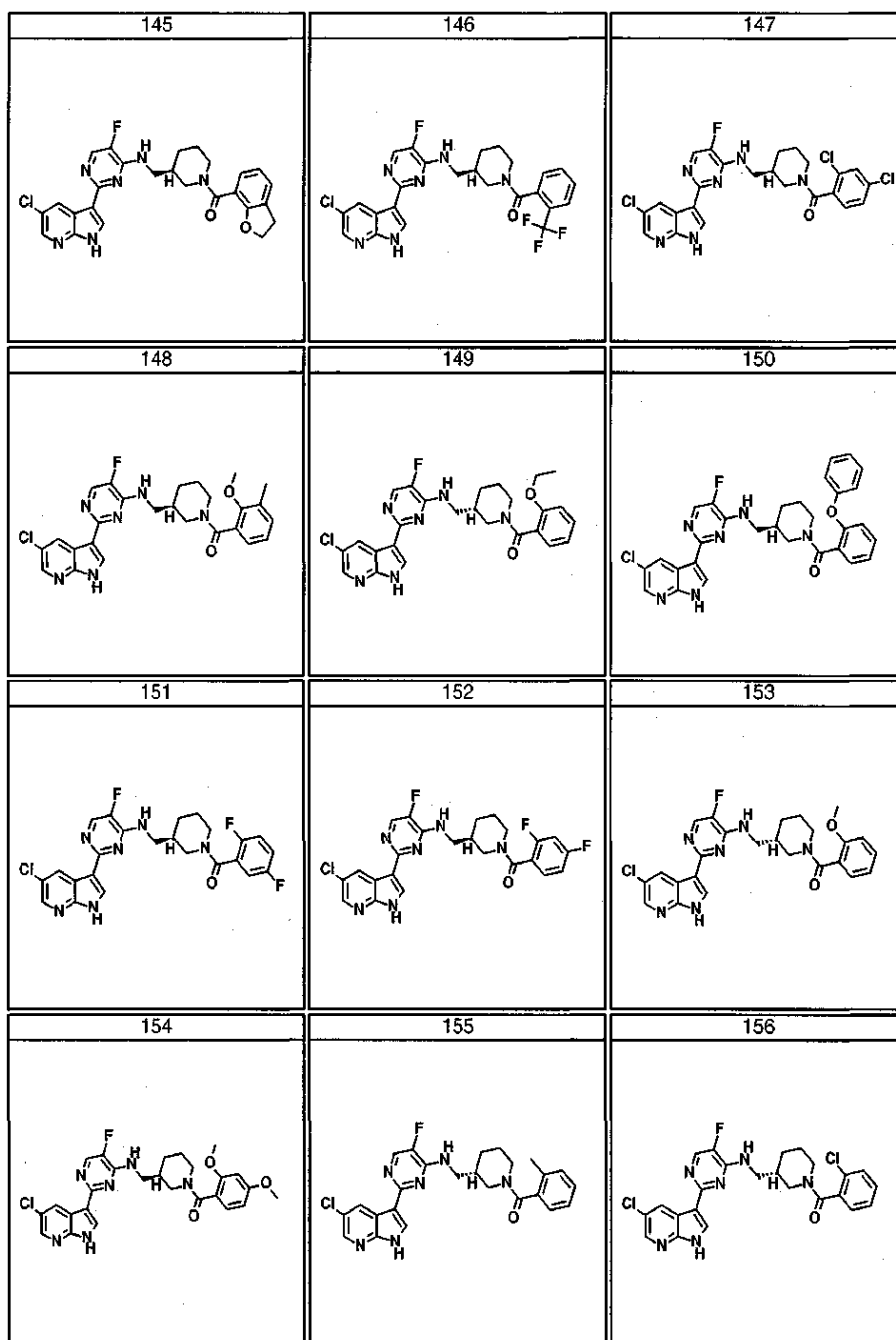
85	86	87
		
88	89	90
		
91	92	93
		
94	95	96
		

97	98	99
		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		

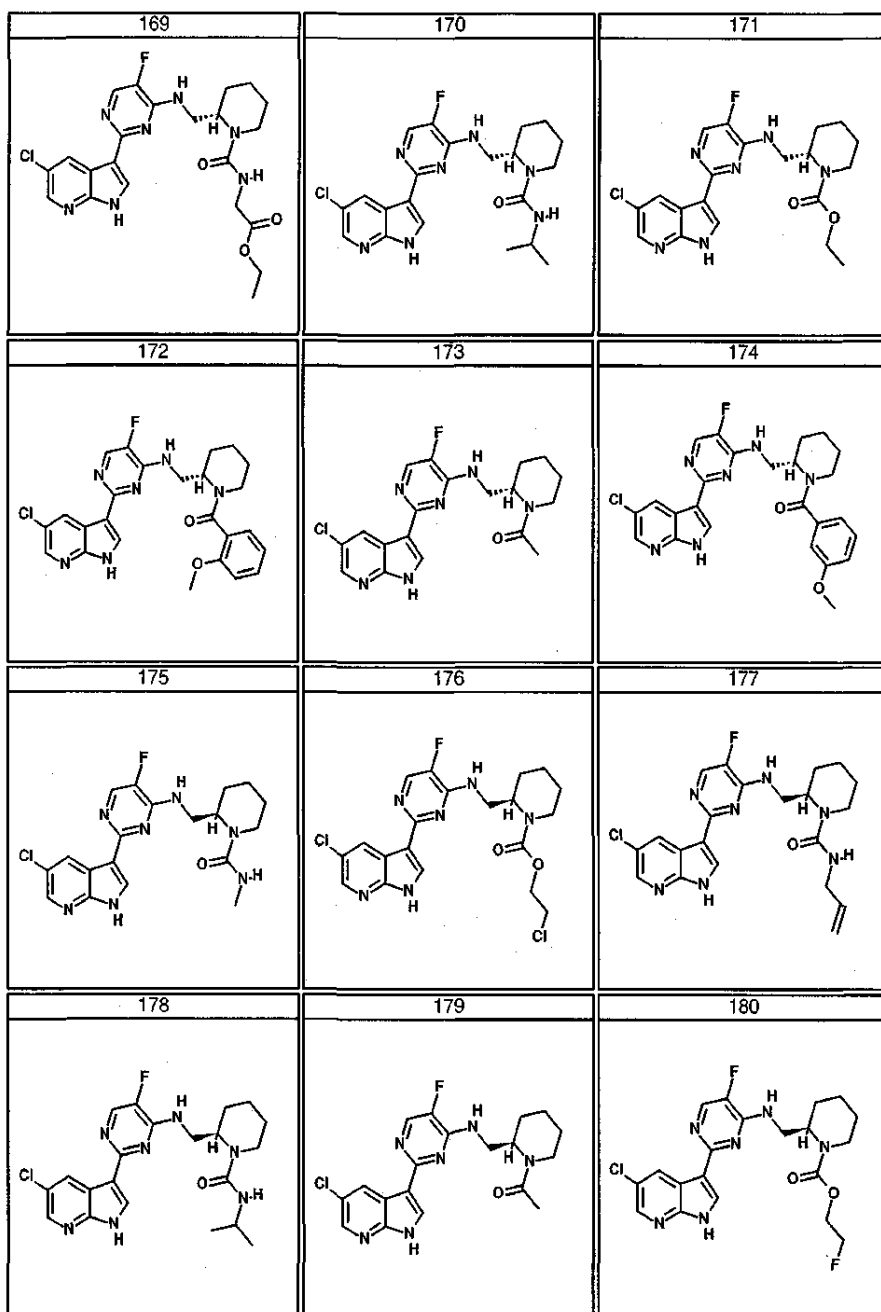
109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120
		

121	122	123
		
124	125	126
		
127	128	129
		
130	131	132
		

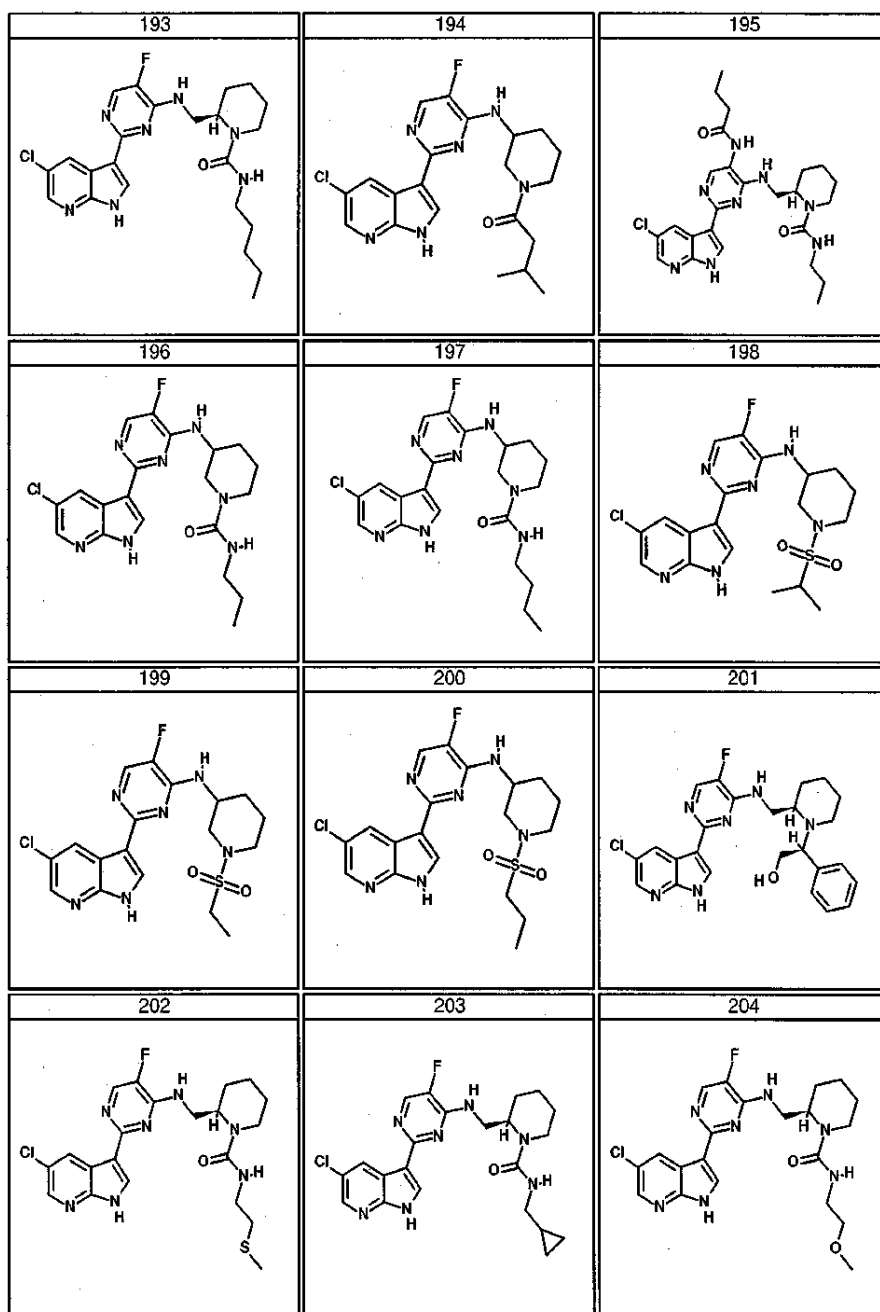
133	134	135
		
136	137	138
		
139	140	141
		
142	143	144
		

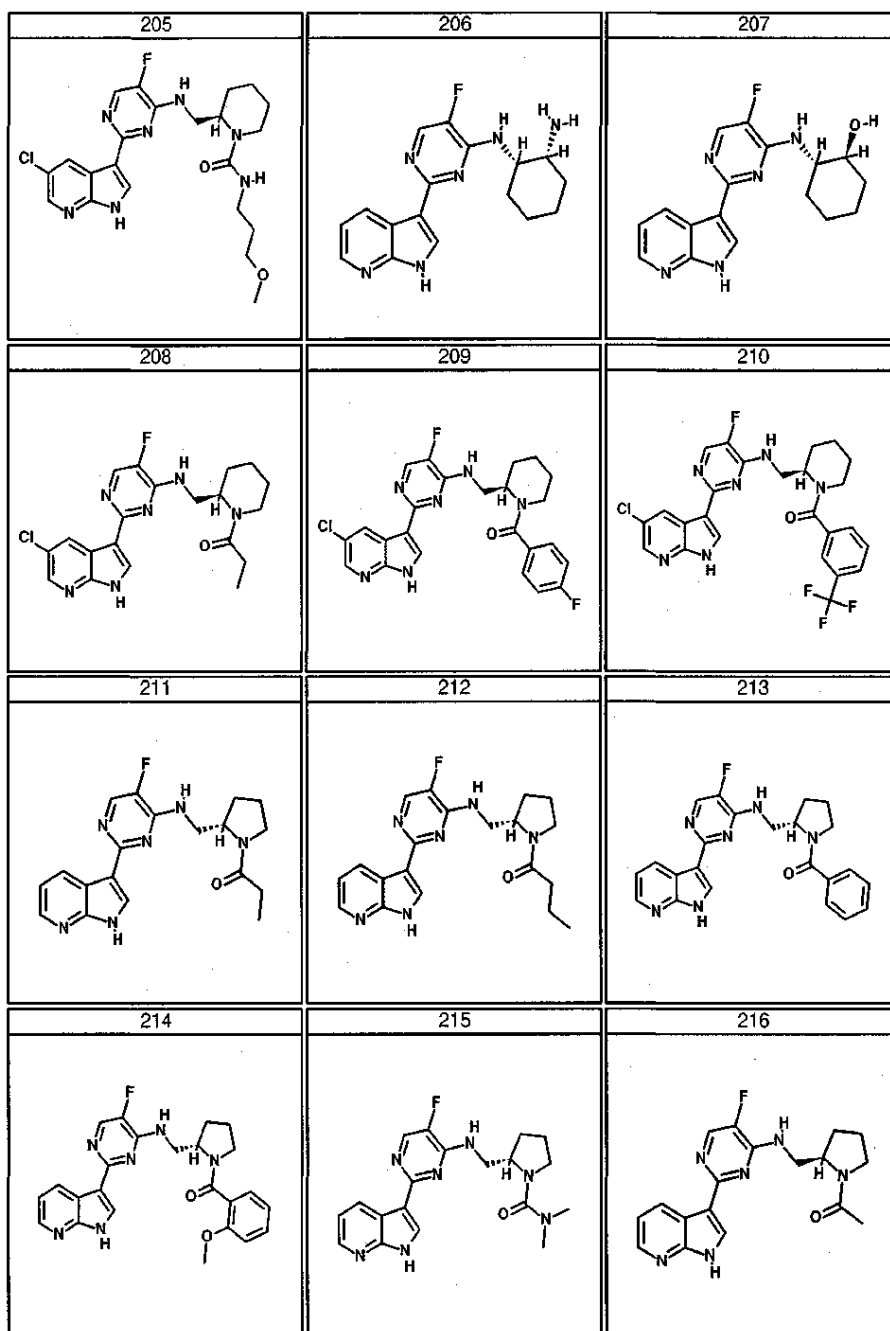


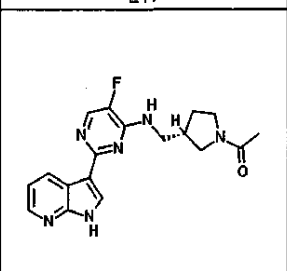
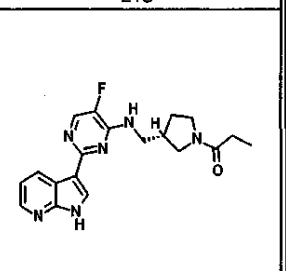
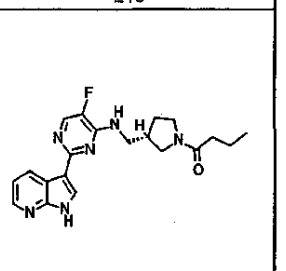
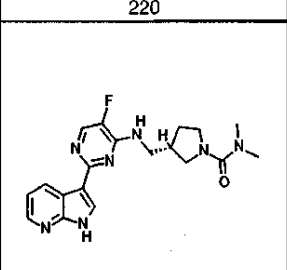
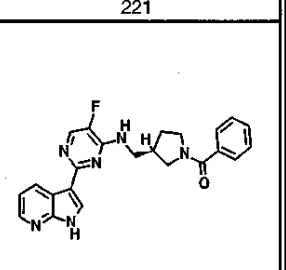
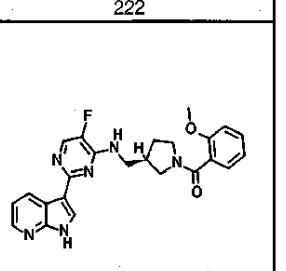
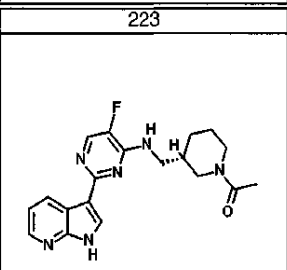
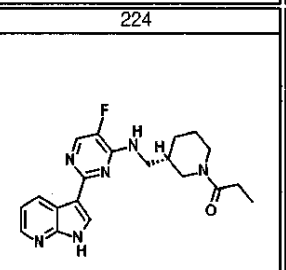
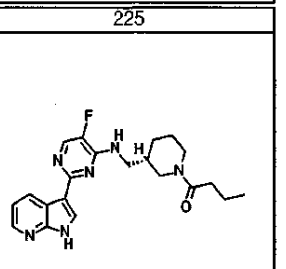
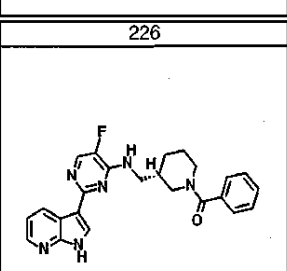
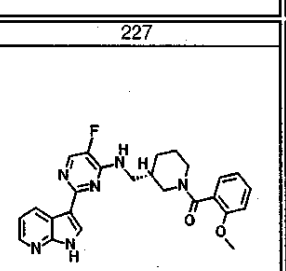
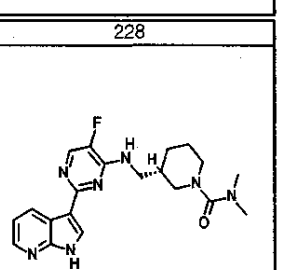
157	158	159
160	161	162
163	164	165
166	167	168

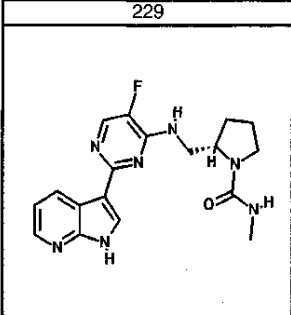
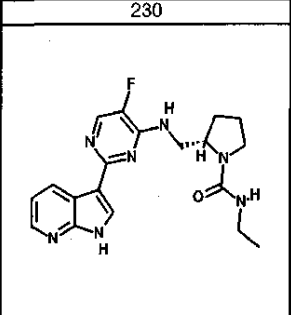
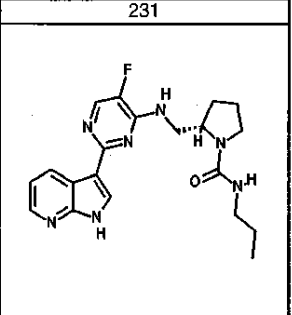
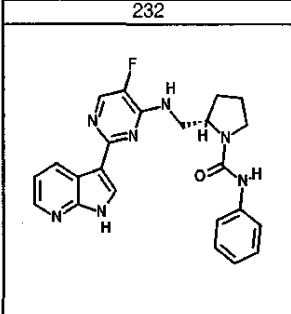
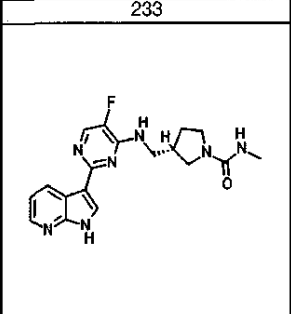
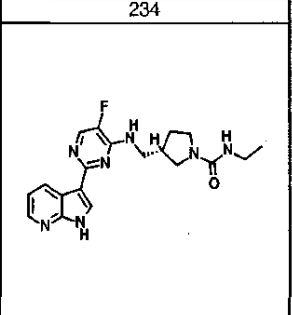
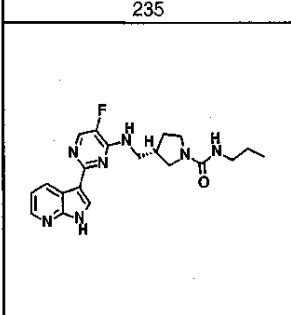
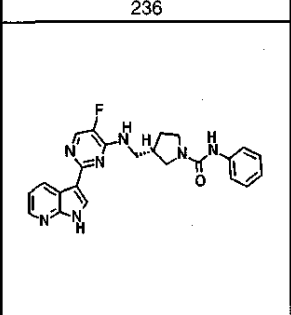
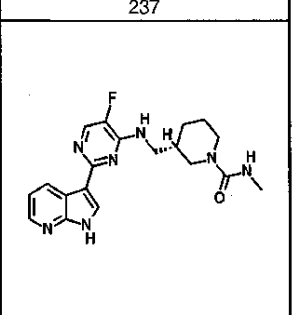
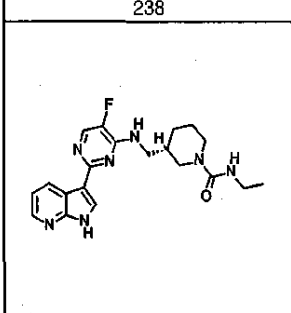
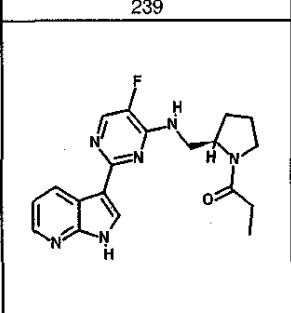
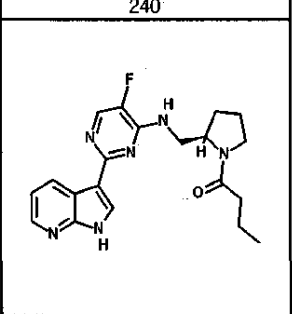


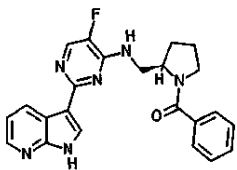
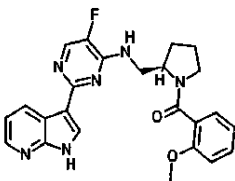
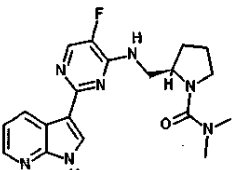
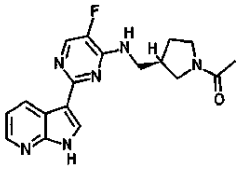
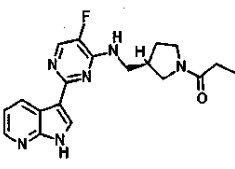
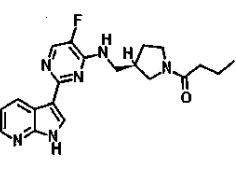
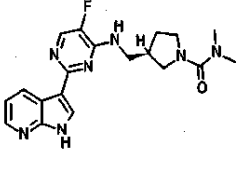
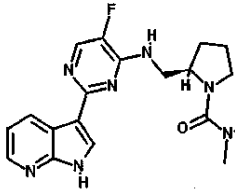
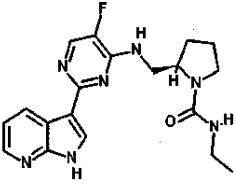
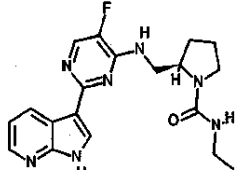
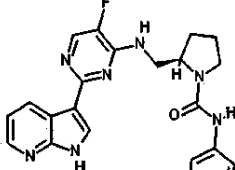
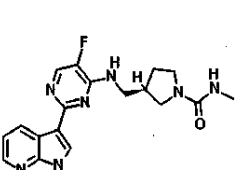


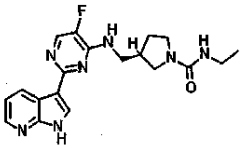
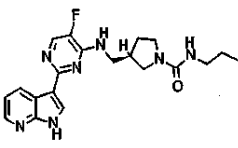
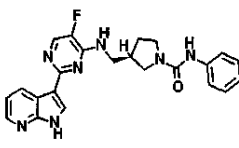
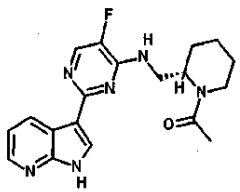
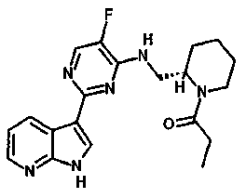
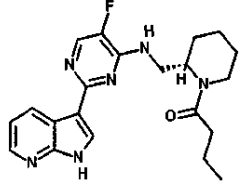
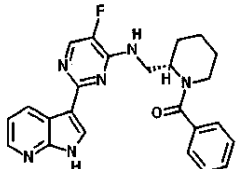
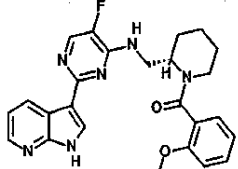
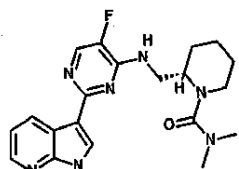
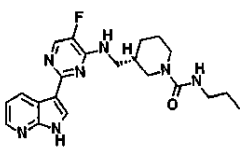
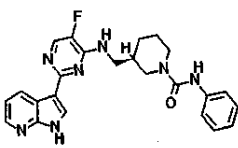
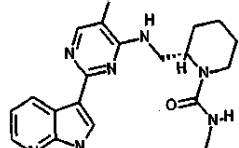




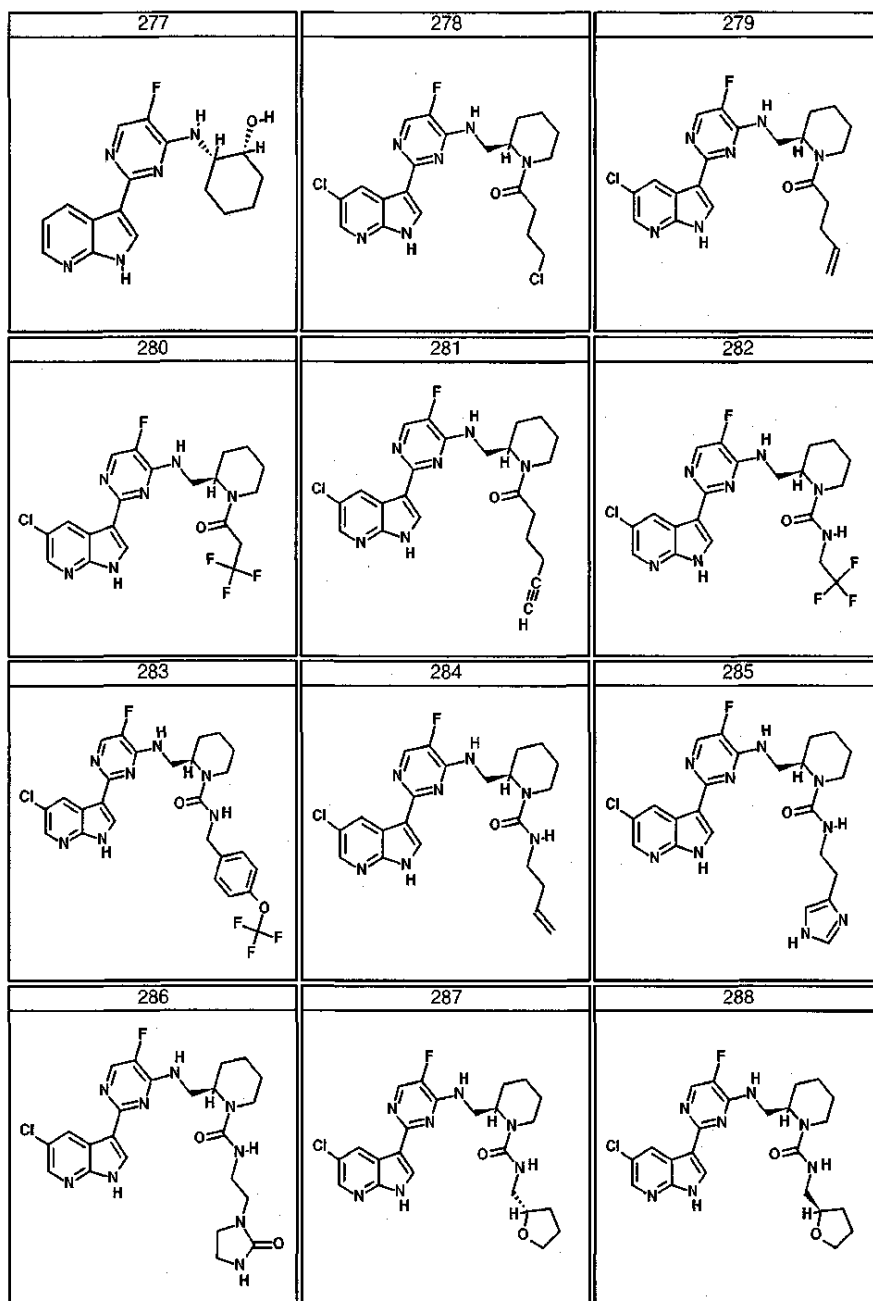
217	218	219
		
220	221	222
		
223	224	225
		
226	227	228
		

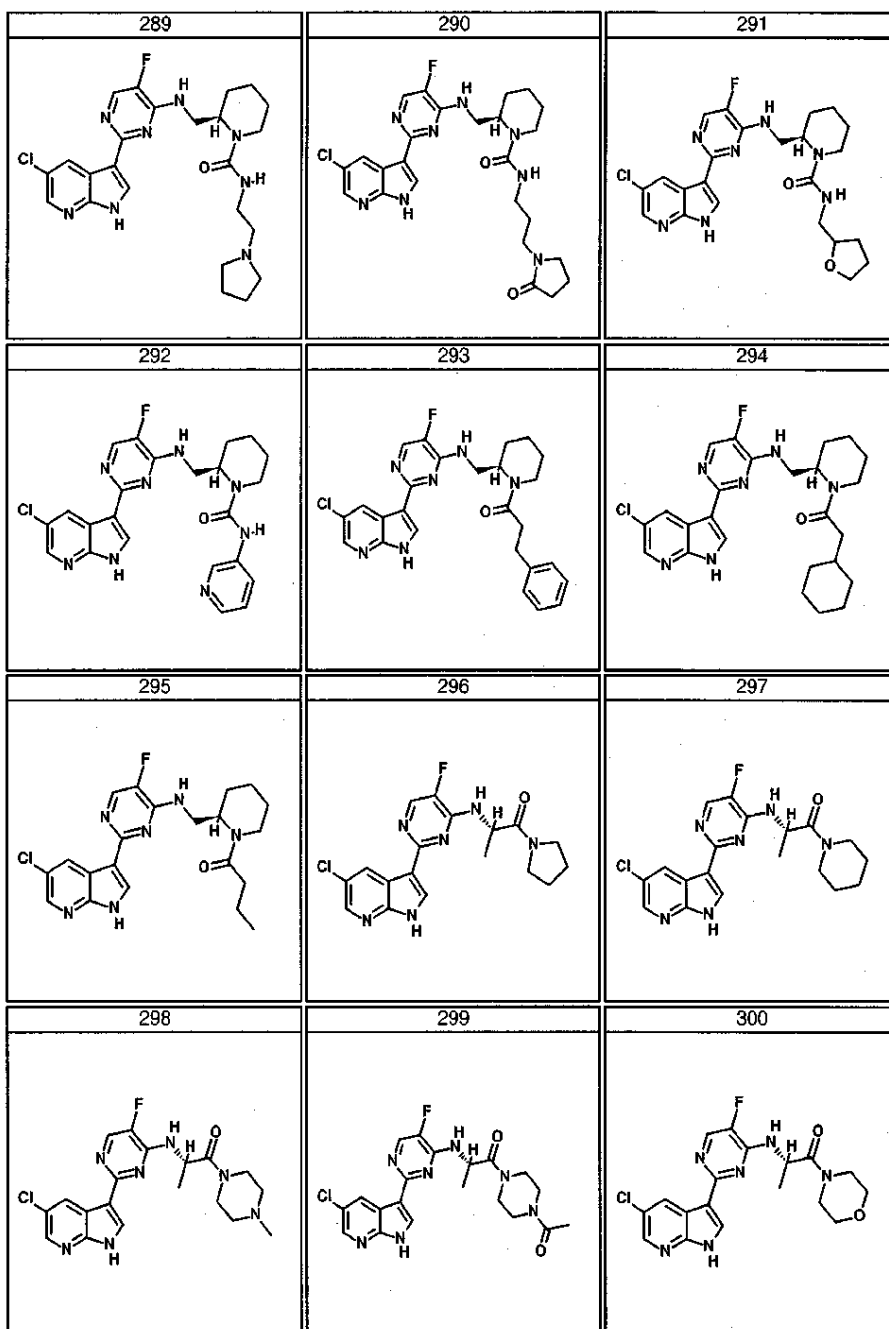
229	230	231
		
232	233	234
		
235	236	237
		
238	239	240
		

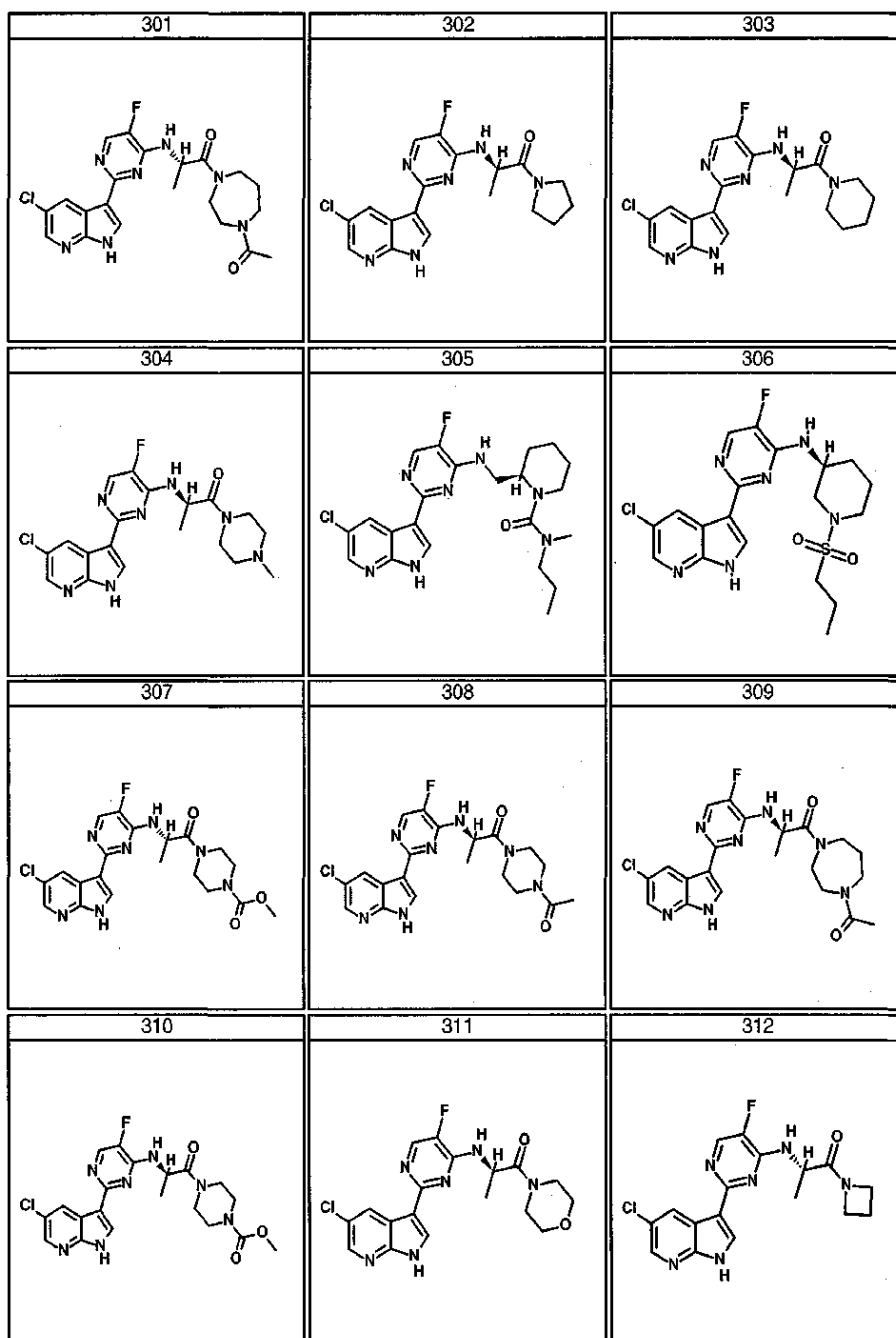
241	242	243
		
244	245	246
		
247	248	249
		
250	251	252
		

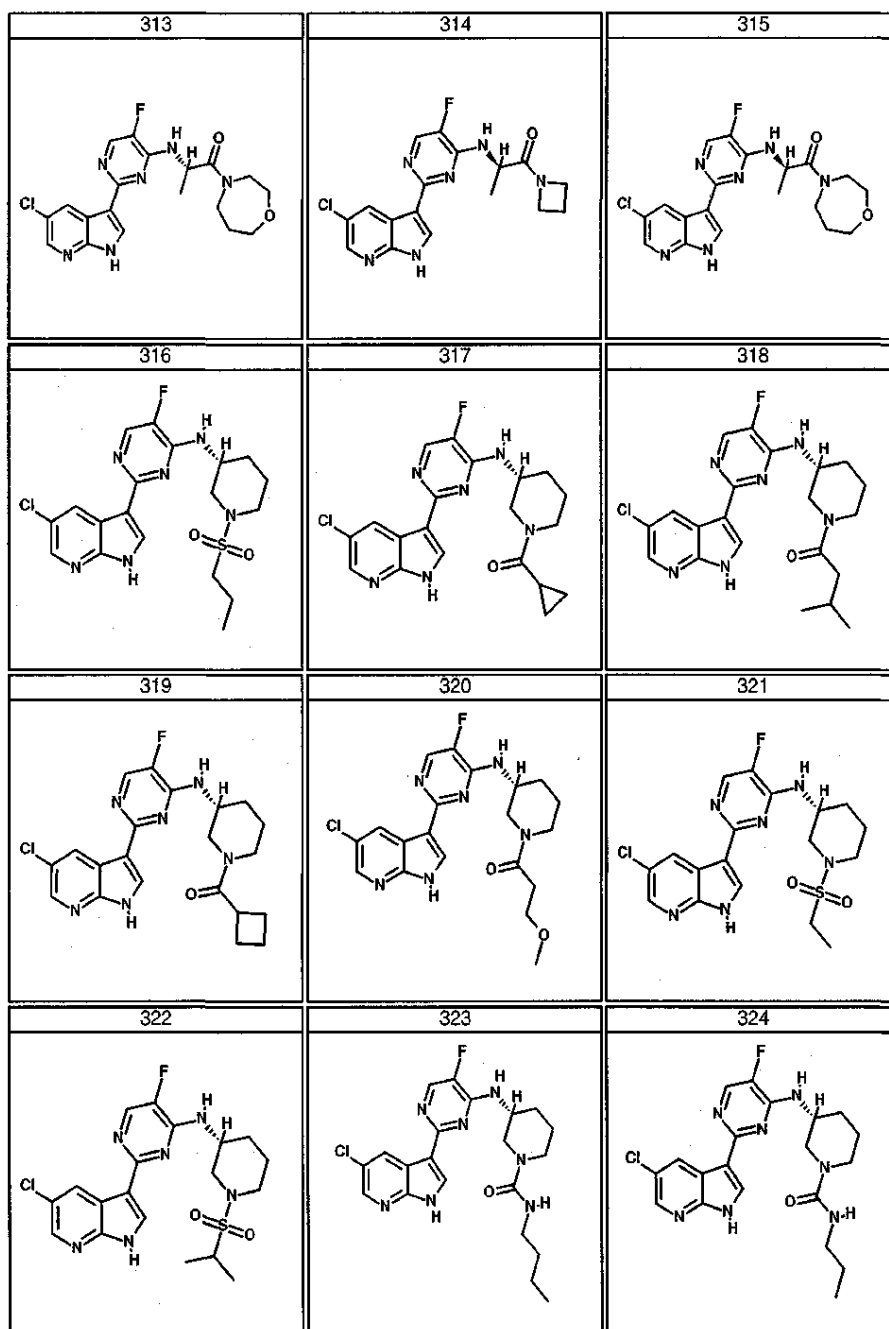
253	254	255
		
256	257	258
		
259	260	261
		
262	263	264
		

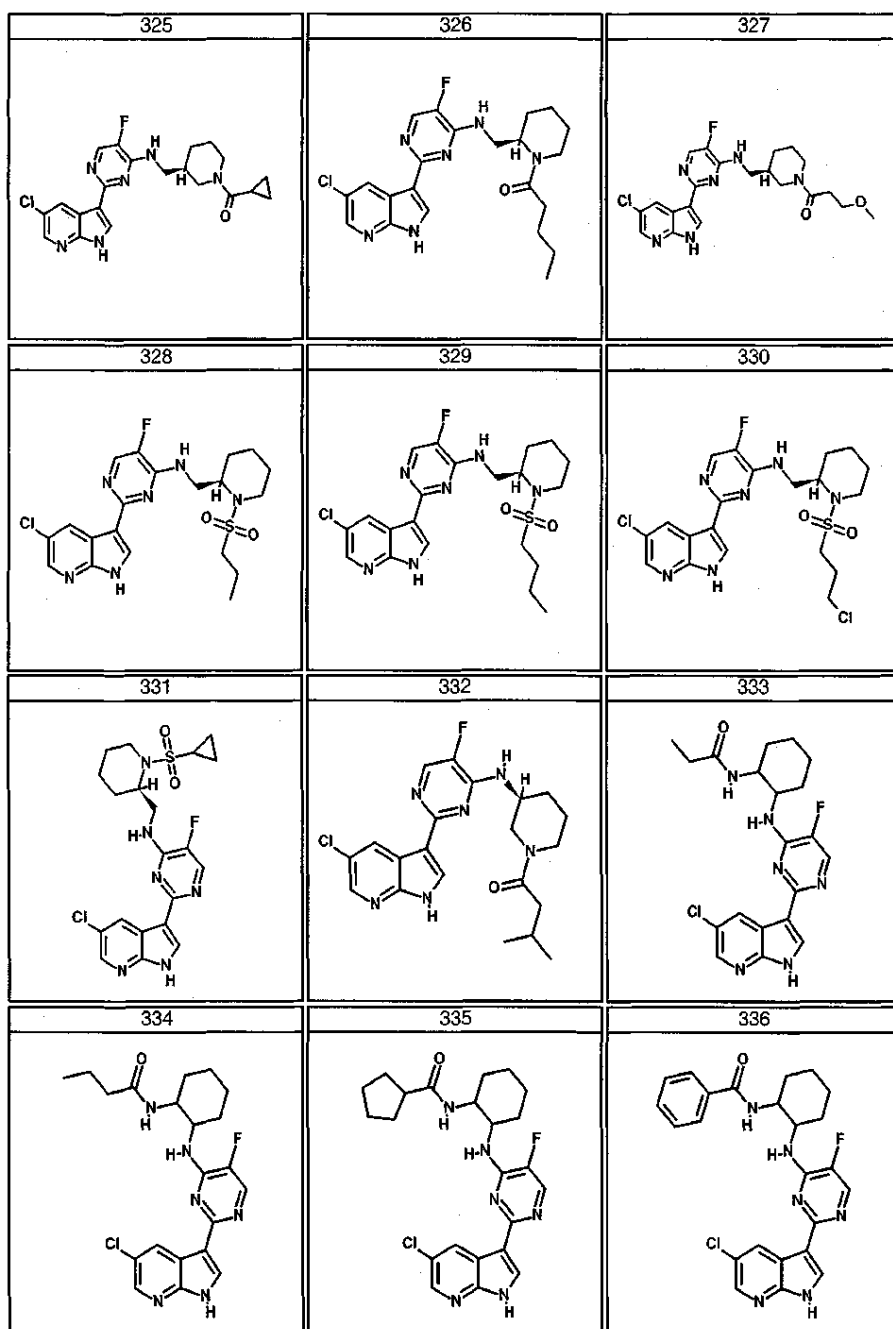
265	266	267
268	269	270
271	272	273
274	275	276



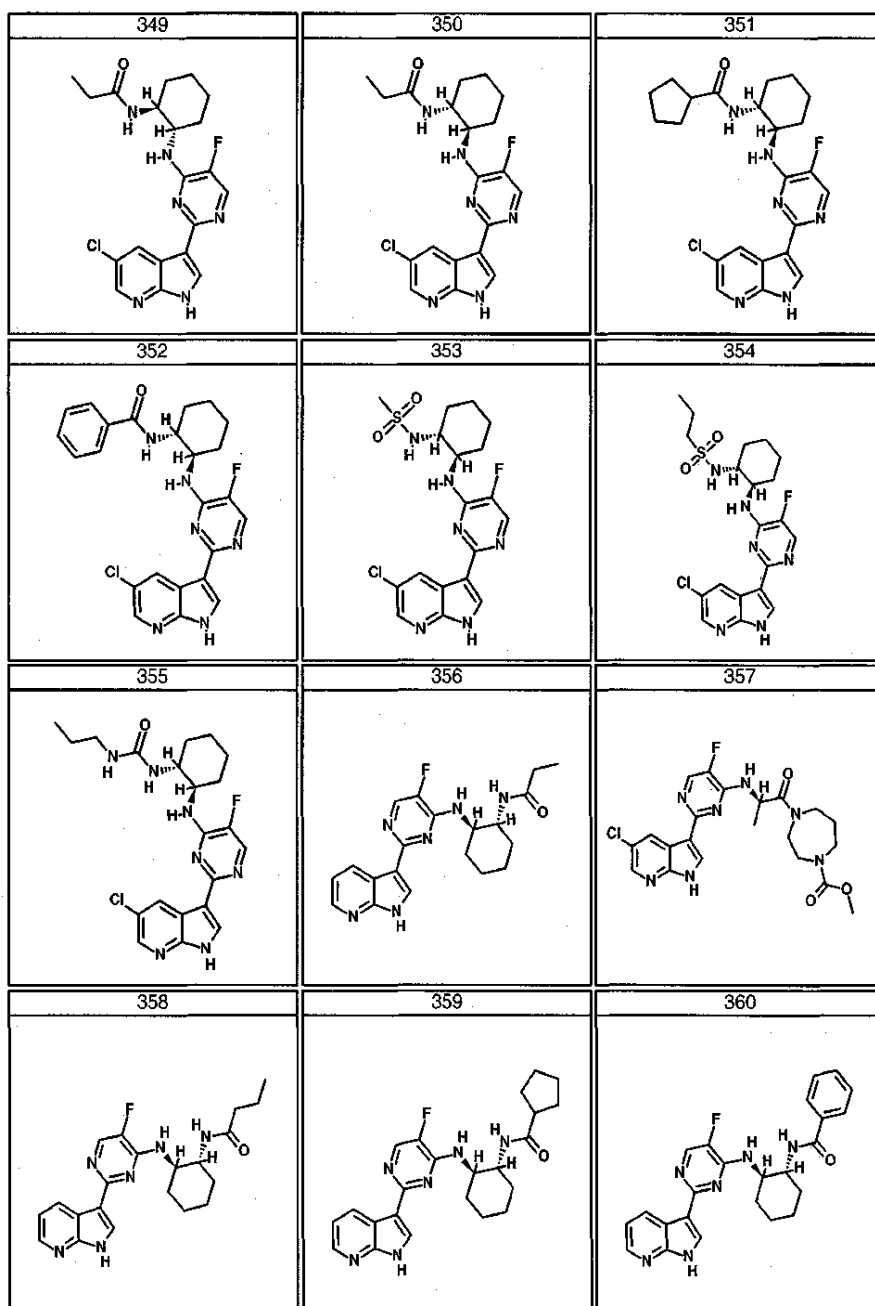


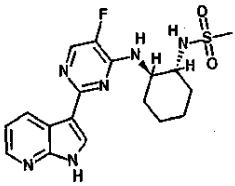
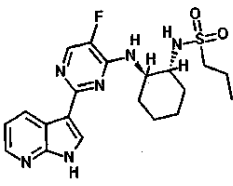
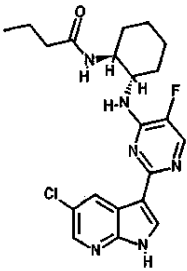
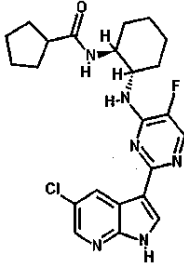
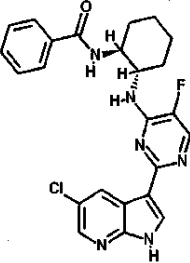
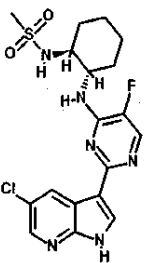
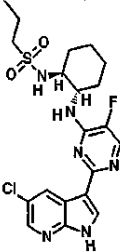
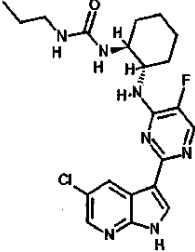
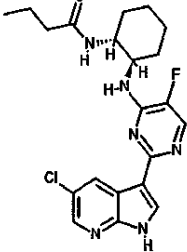
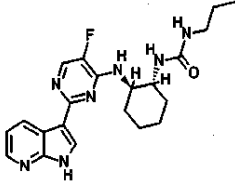
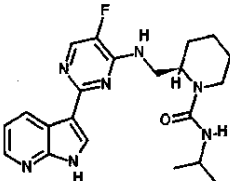
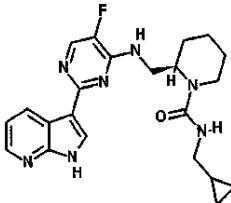


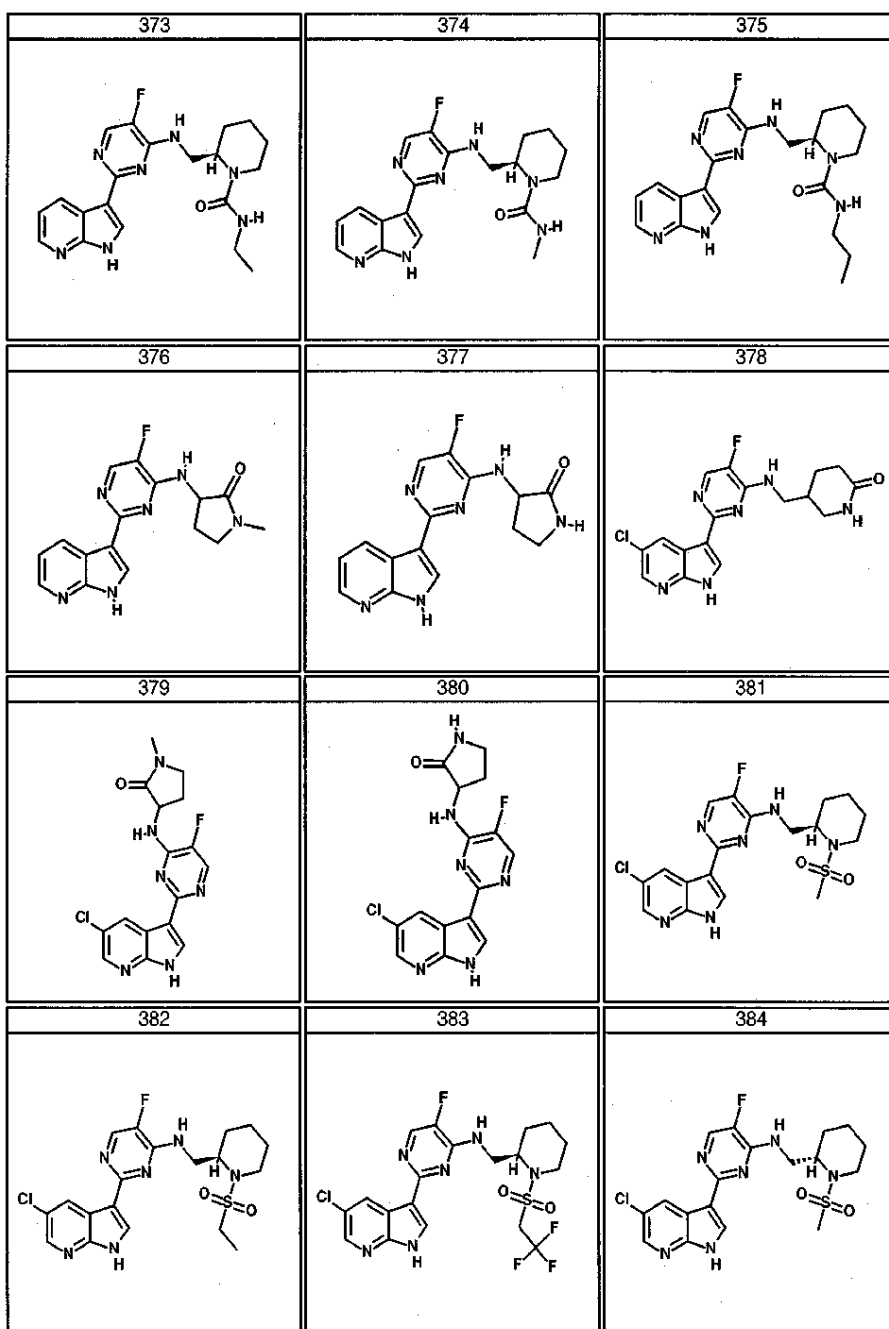


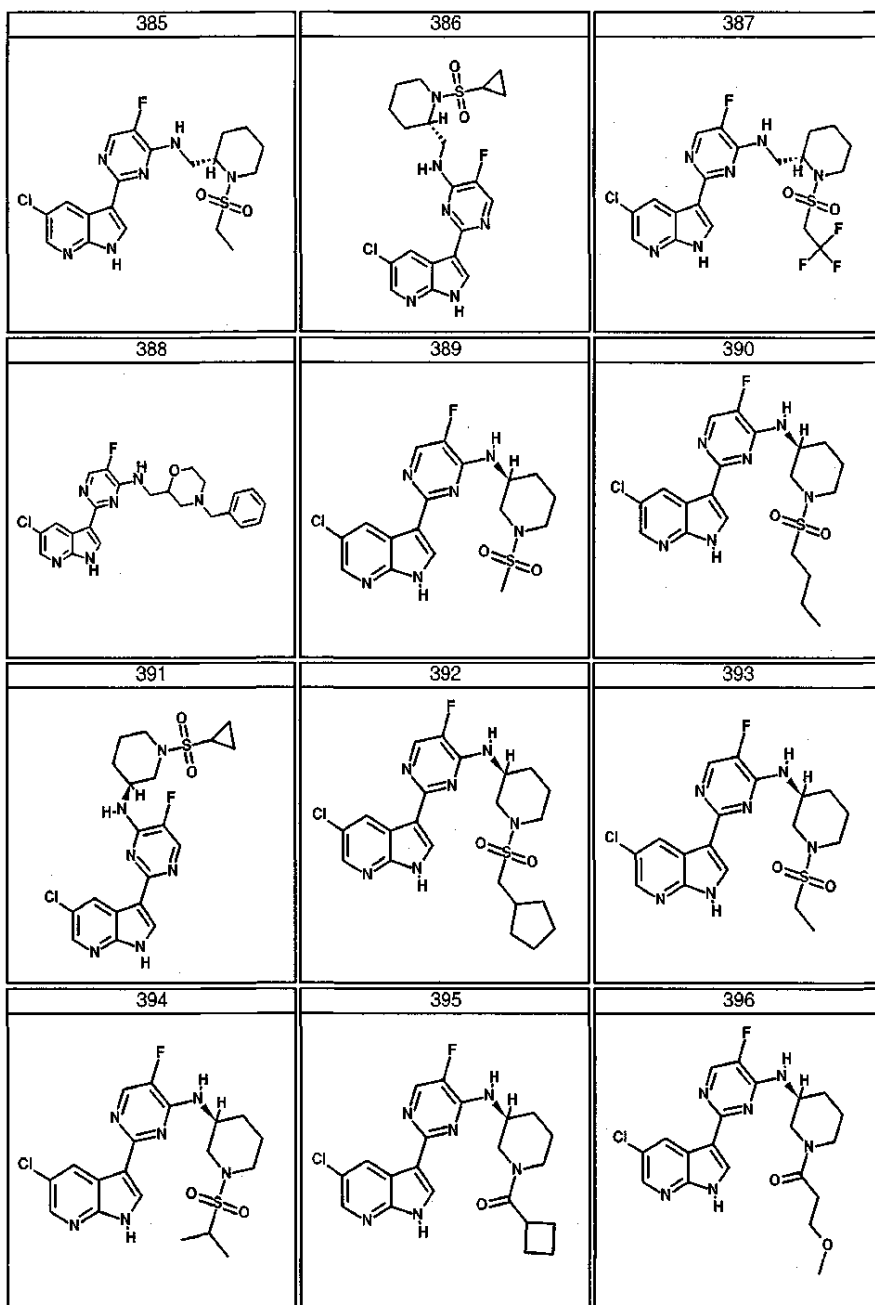


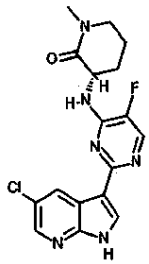
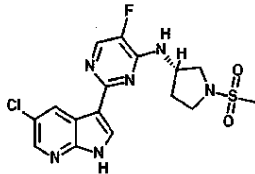
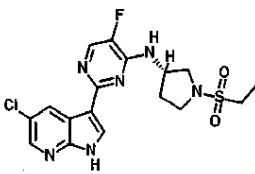
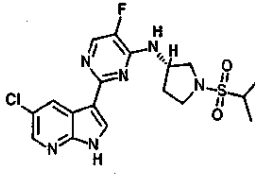
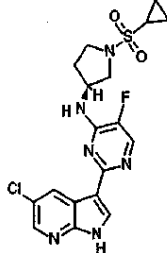
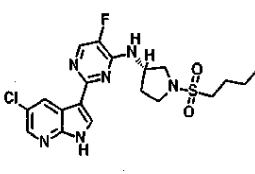
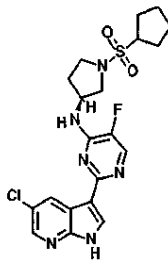
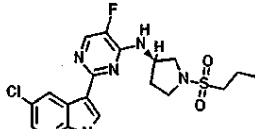
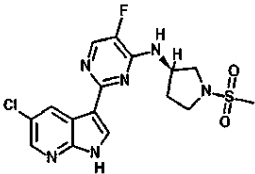
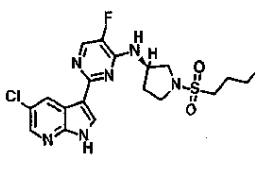
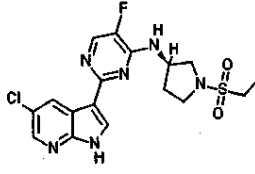
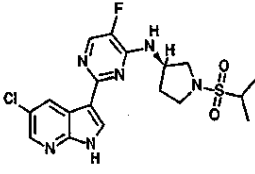
337	338	339
340	341	342
343	344	345
346	347	348

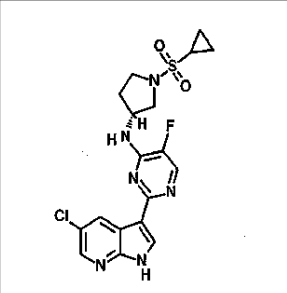
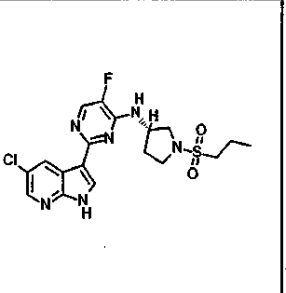
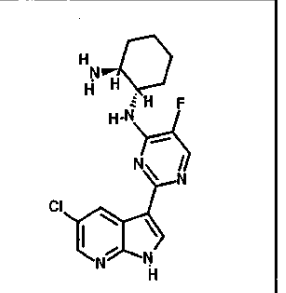
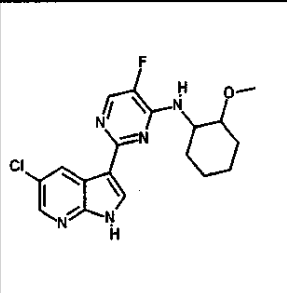
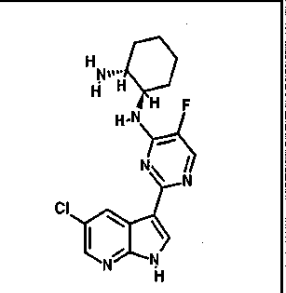
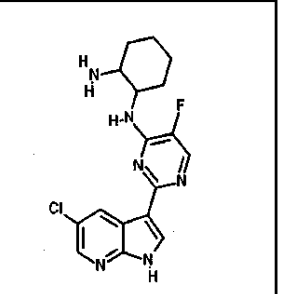
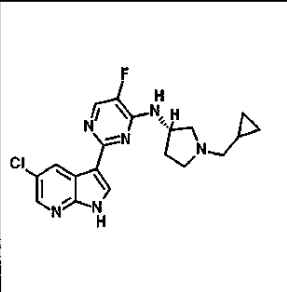
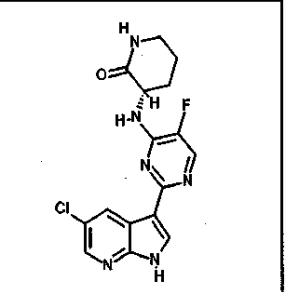
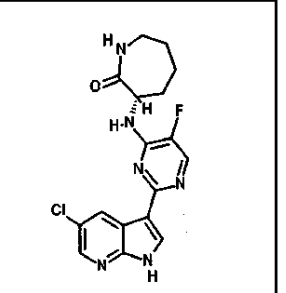
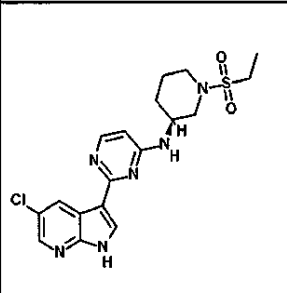
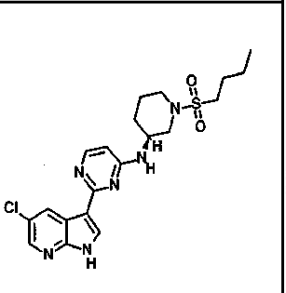
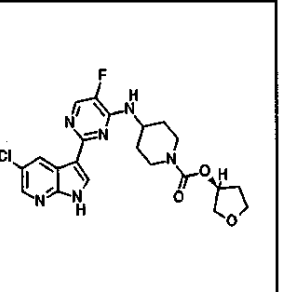


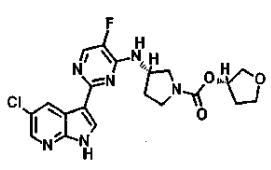
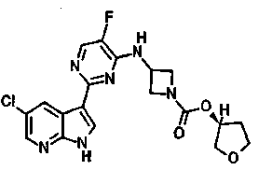
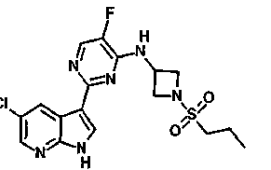
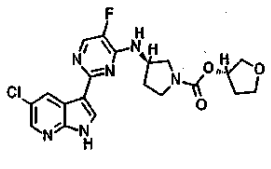
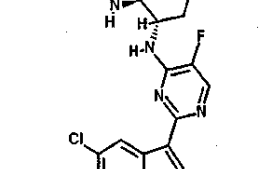
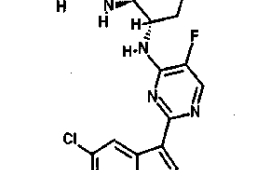
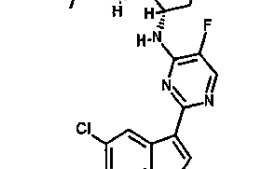
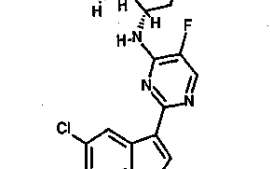
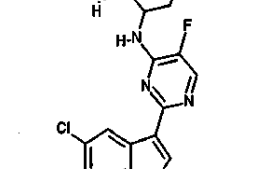
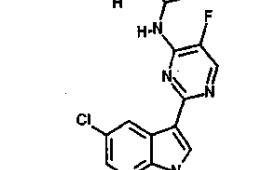
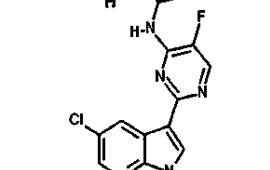
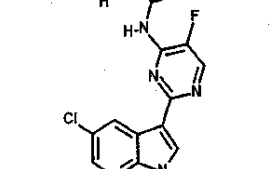
361	362	363
		
364	365	366
		
367	368	369
		
370	371	372
		

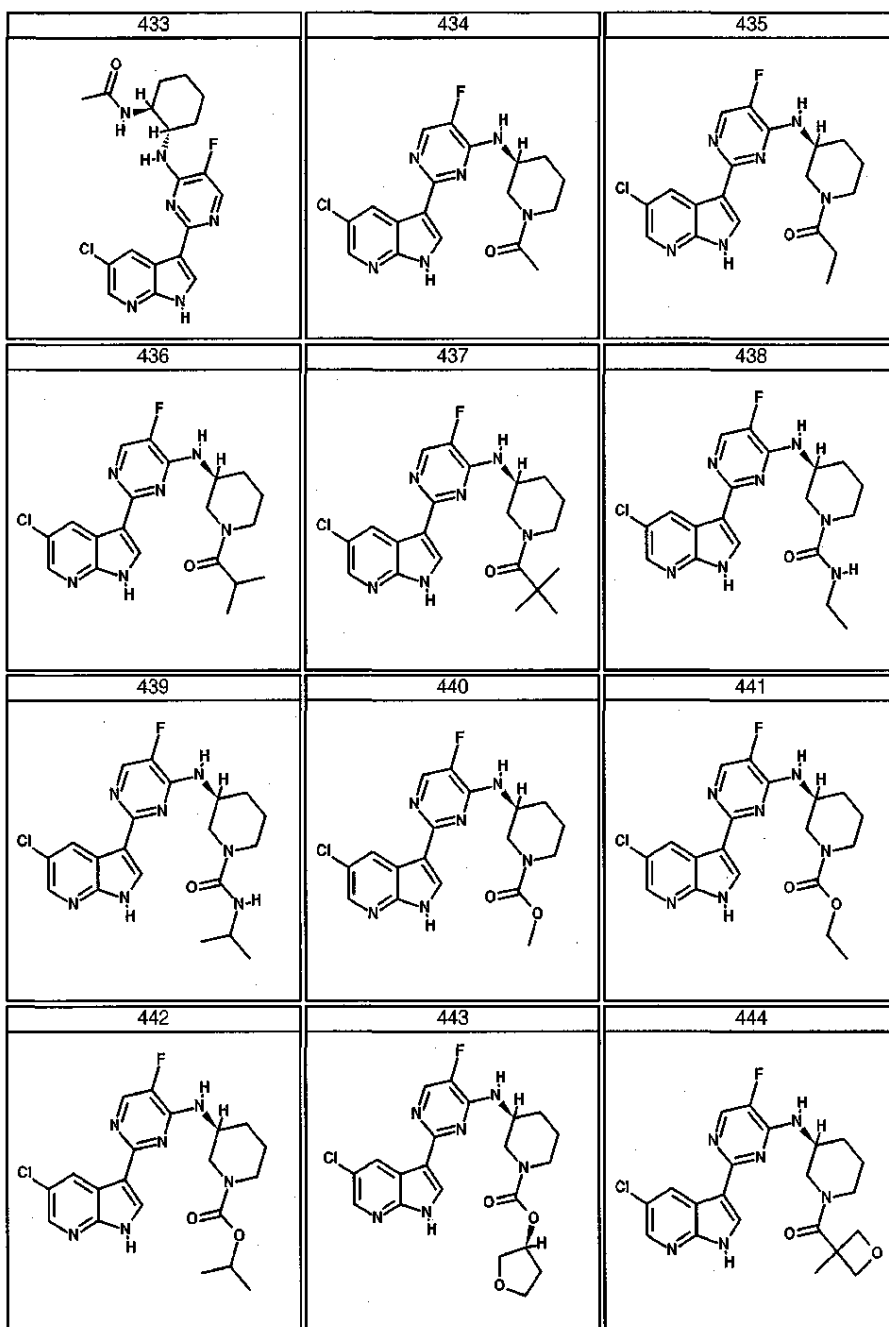


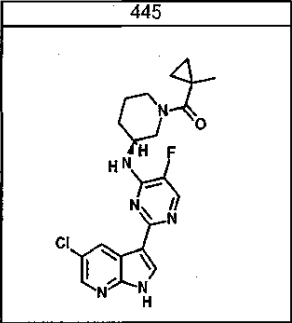
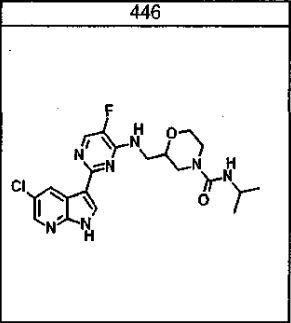
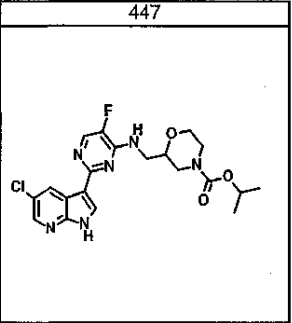
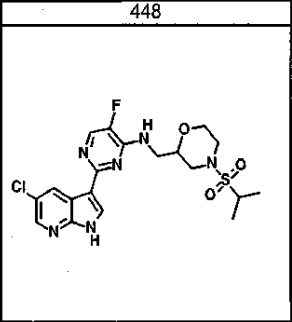
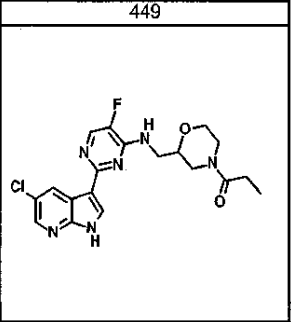
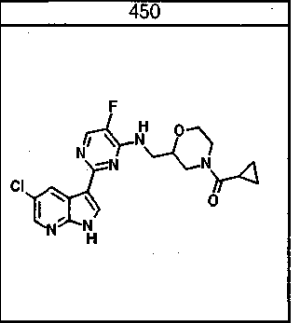
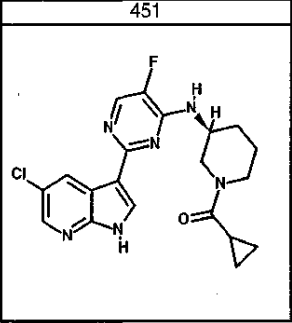
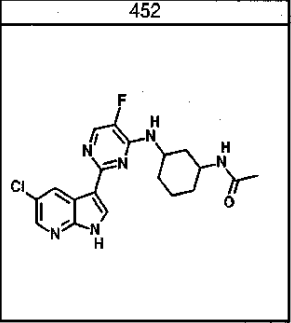
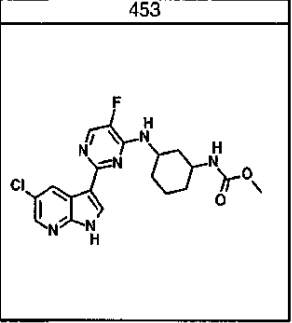
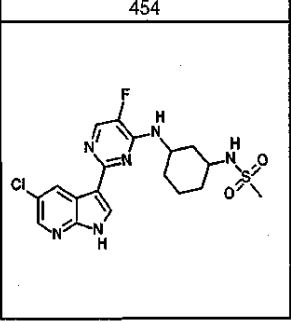
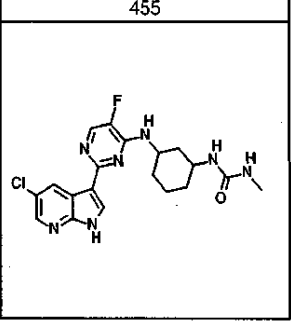
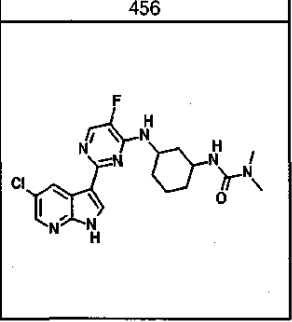


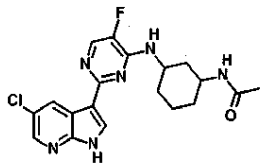
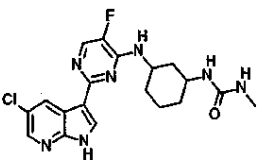
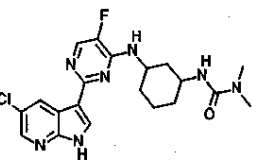
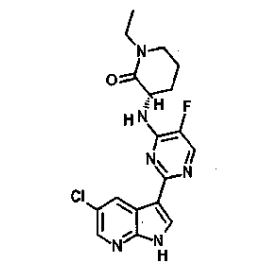
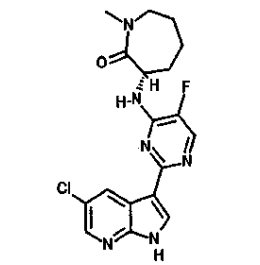
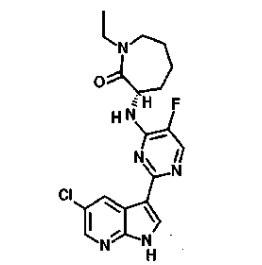
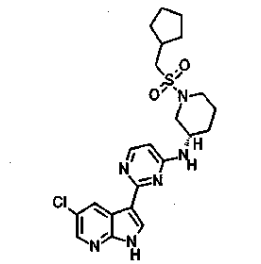
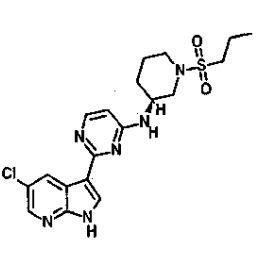
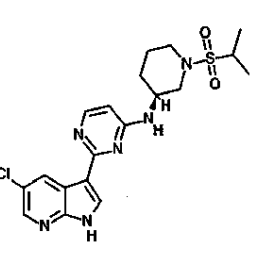
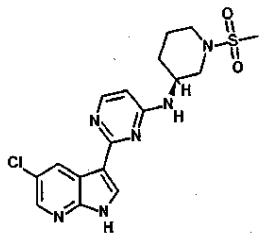
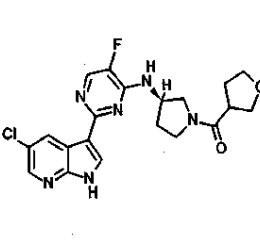
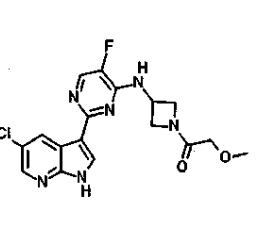
397	398	399
		
400	401	402
		
403	404	405
		
406	407	408
		

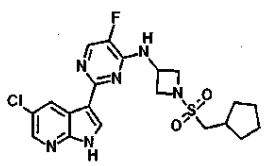
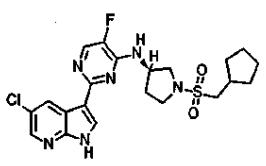
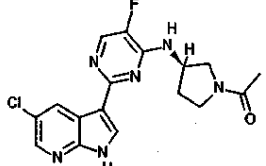
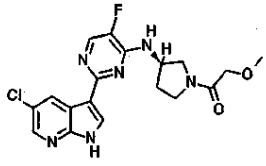
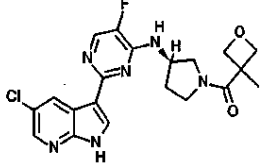
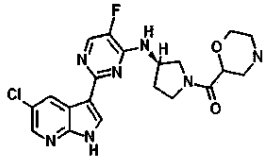
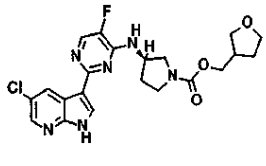
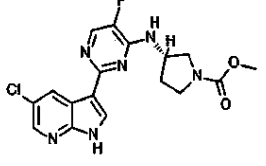
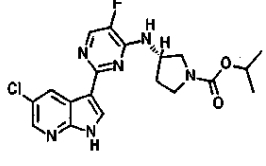
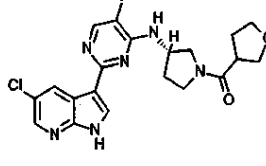
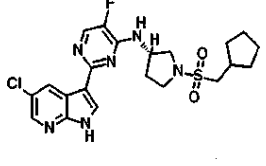
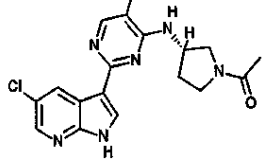
409	410	411
		
412	413	414
		
415	416	417
		
418	419	420
		

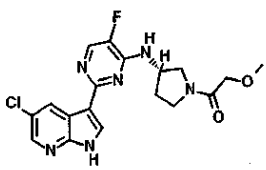
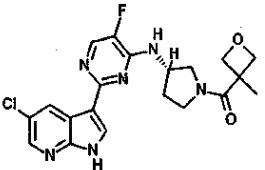
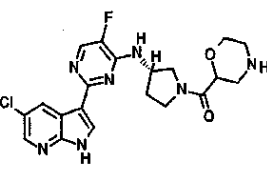
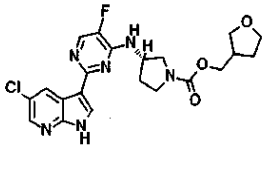
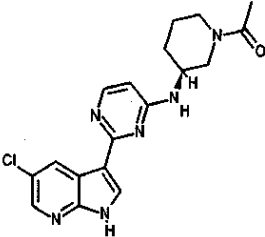
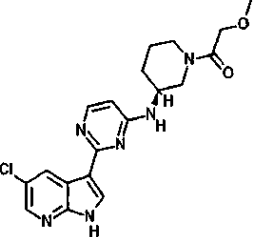
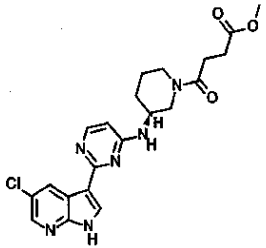
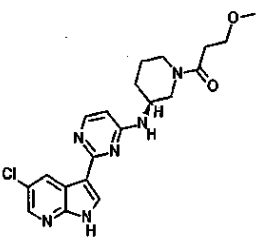
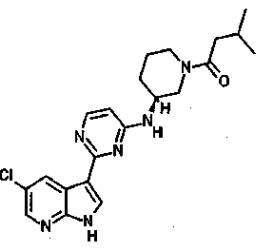
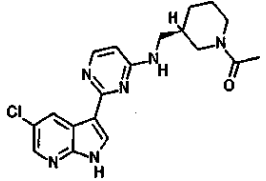
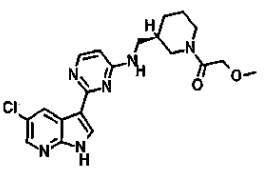
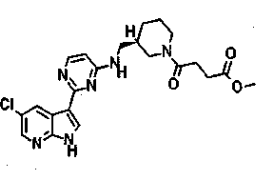
421	422	423
		
424	425	426
		
427	428	429
		
430	431	432
		

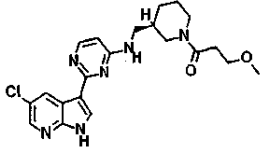
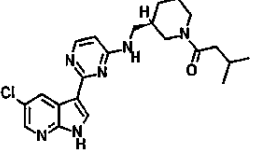
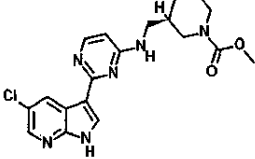
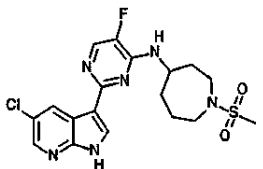
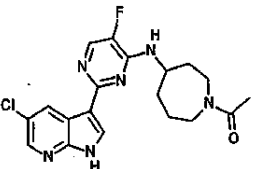
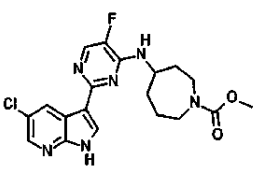
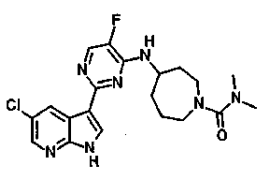
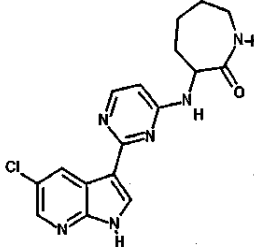
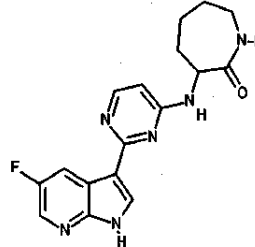
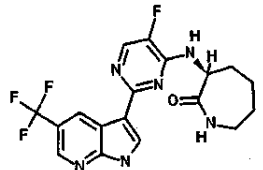
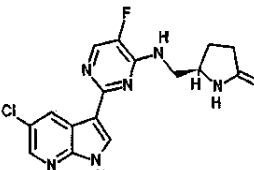
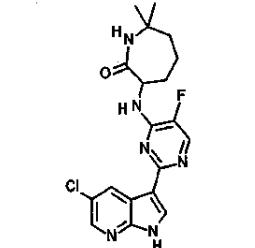


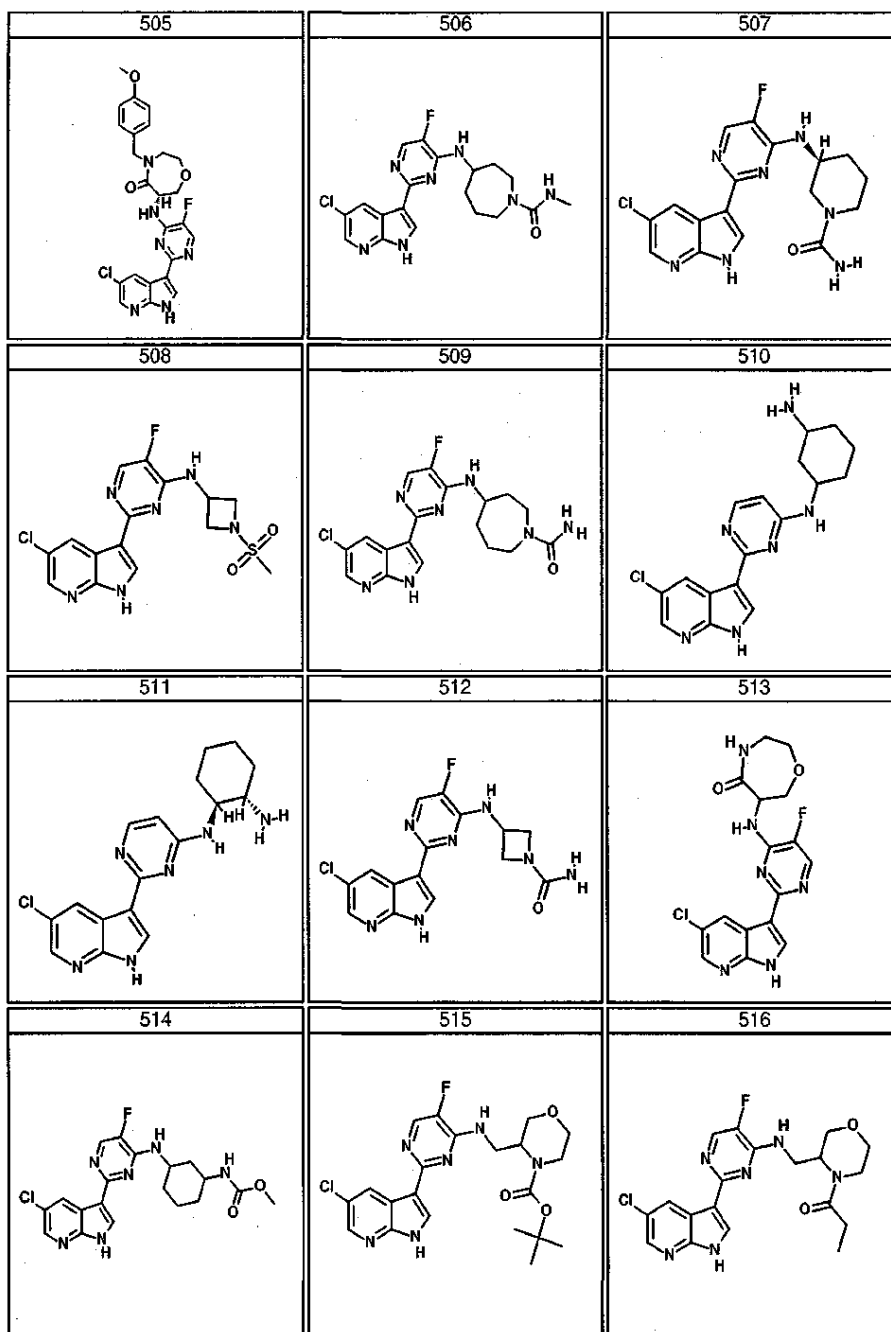
445	446	447
		
448	449	450
		
451	452	453
		
454	455	456
		

457	458	459
		
460	461	462
		
463	464	465
		
466	467	468
		

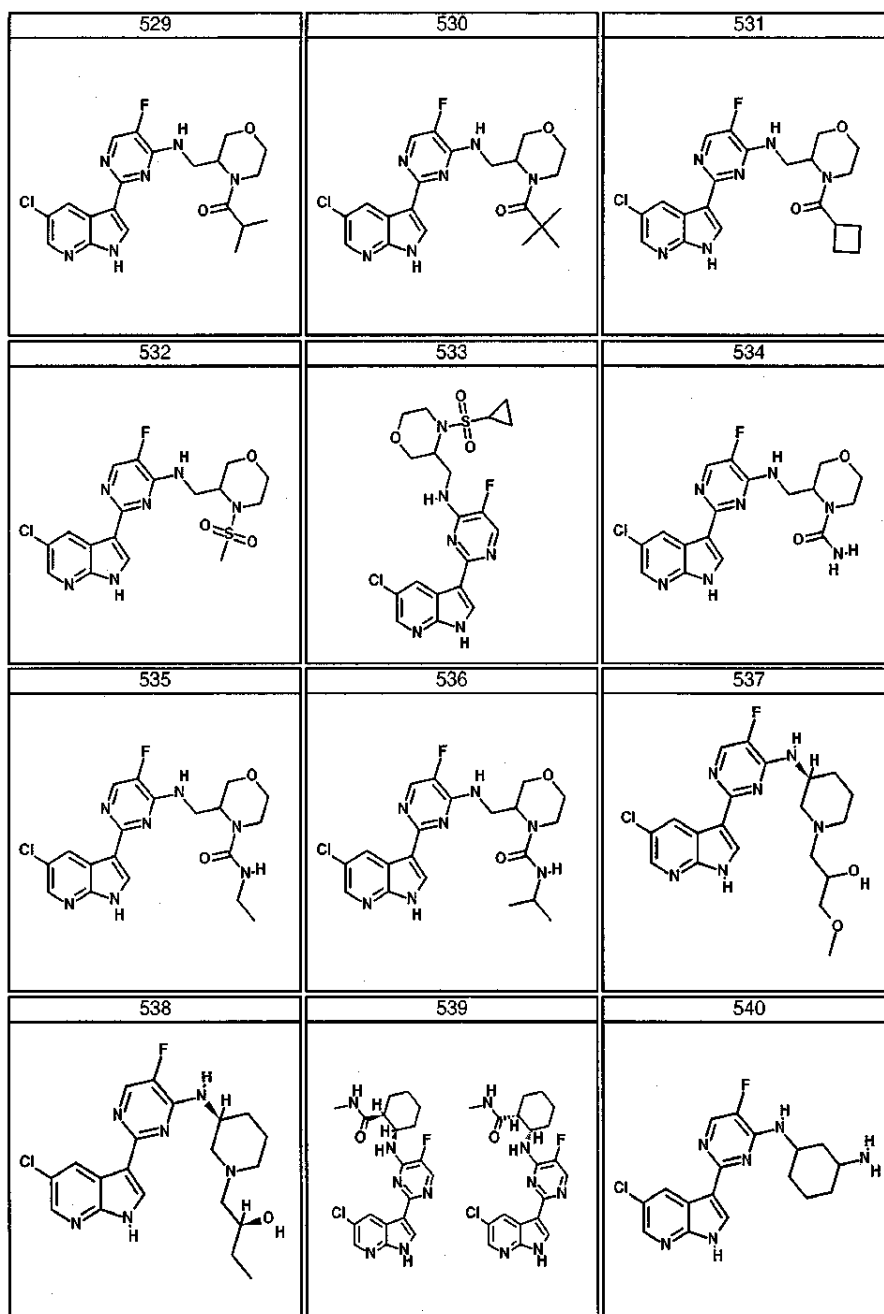
469	470	471
		
472	473	474
		
475	476	477
		
478	479	480
		

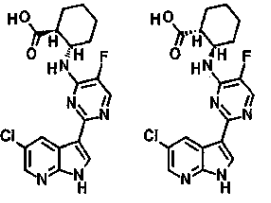
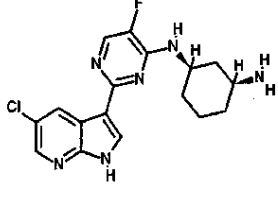
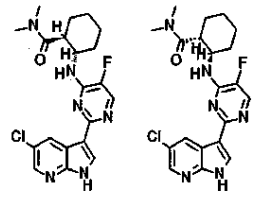
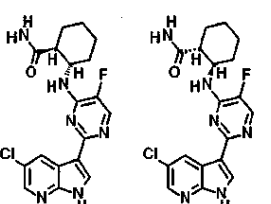
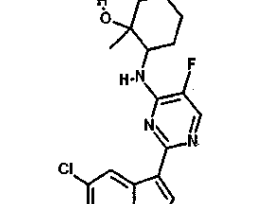
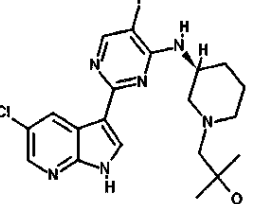
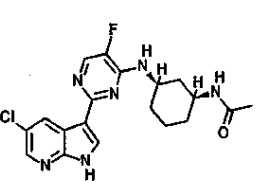
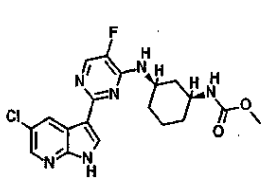
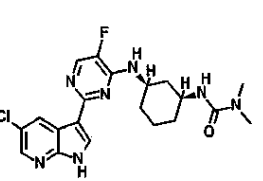
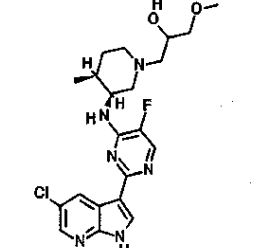
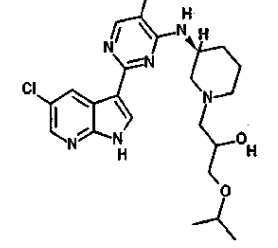
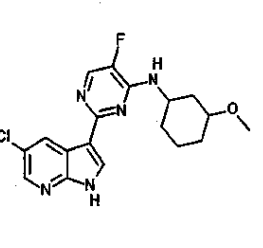
481	482	483
		
484	485	486
		
487	488	489
		
490	491	492
		

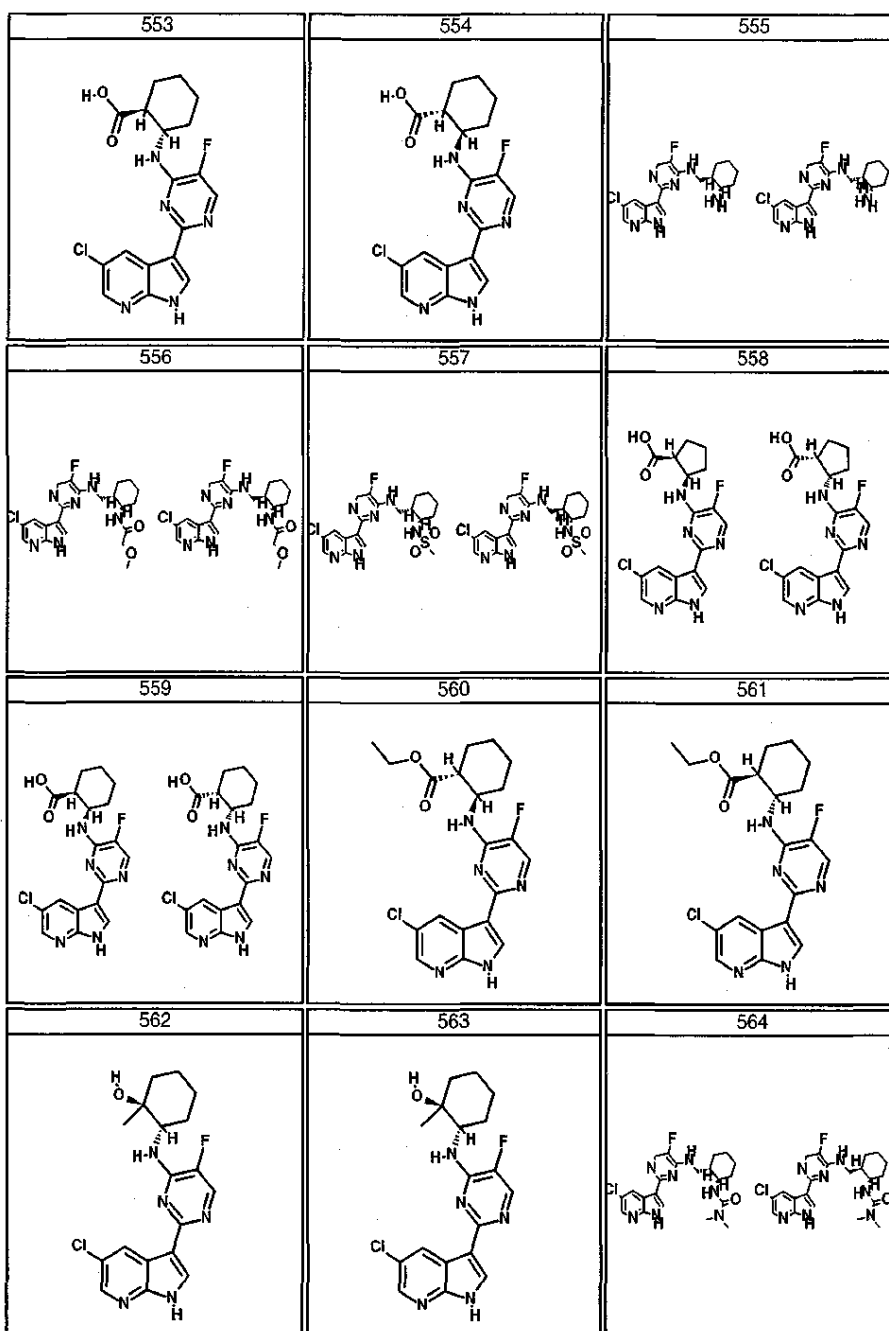
493	494	495
		
496	497	498
		
499	500	501
		
502	503	504
		

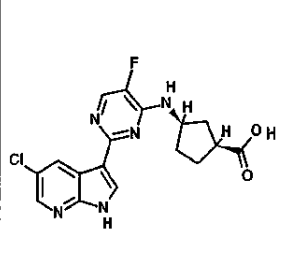
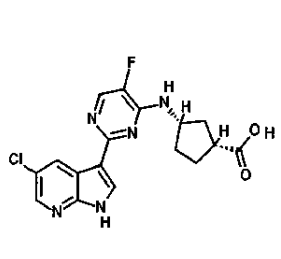
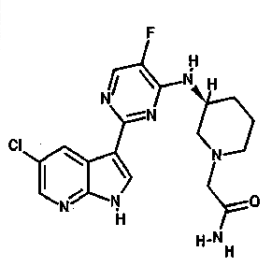
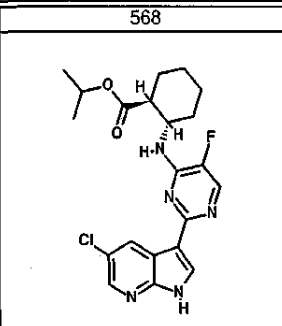
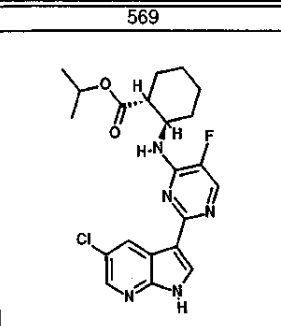
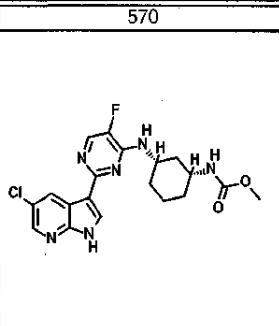
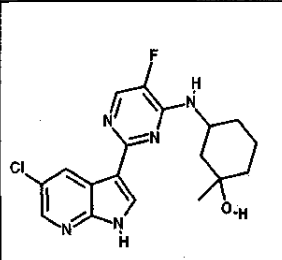
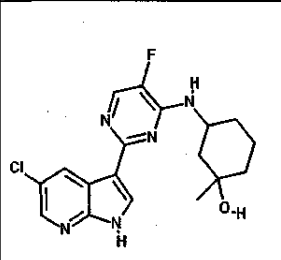
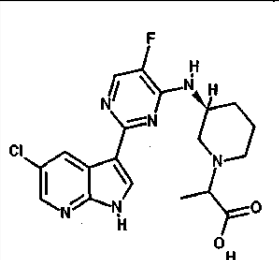
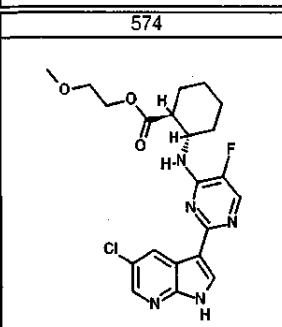
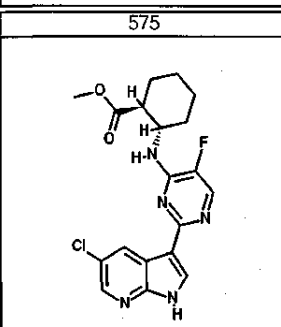
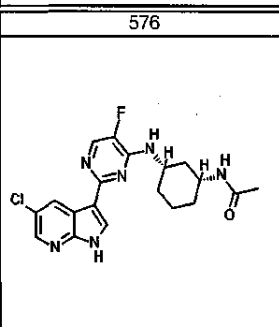


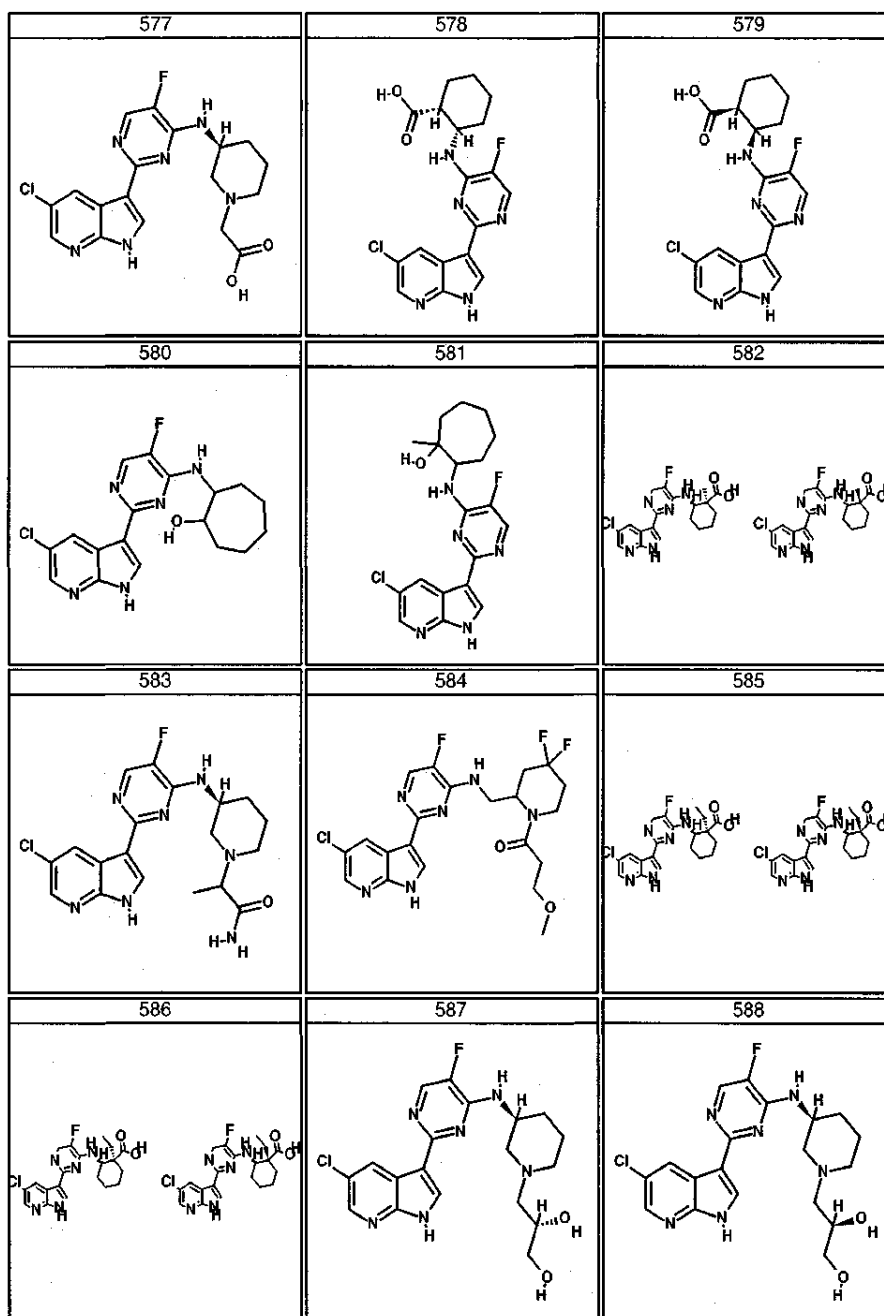
517	518	519
520	521	522
523	524	525
526	527	528

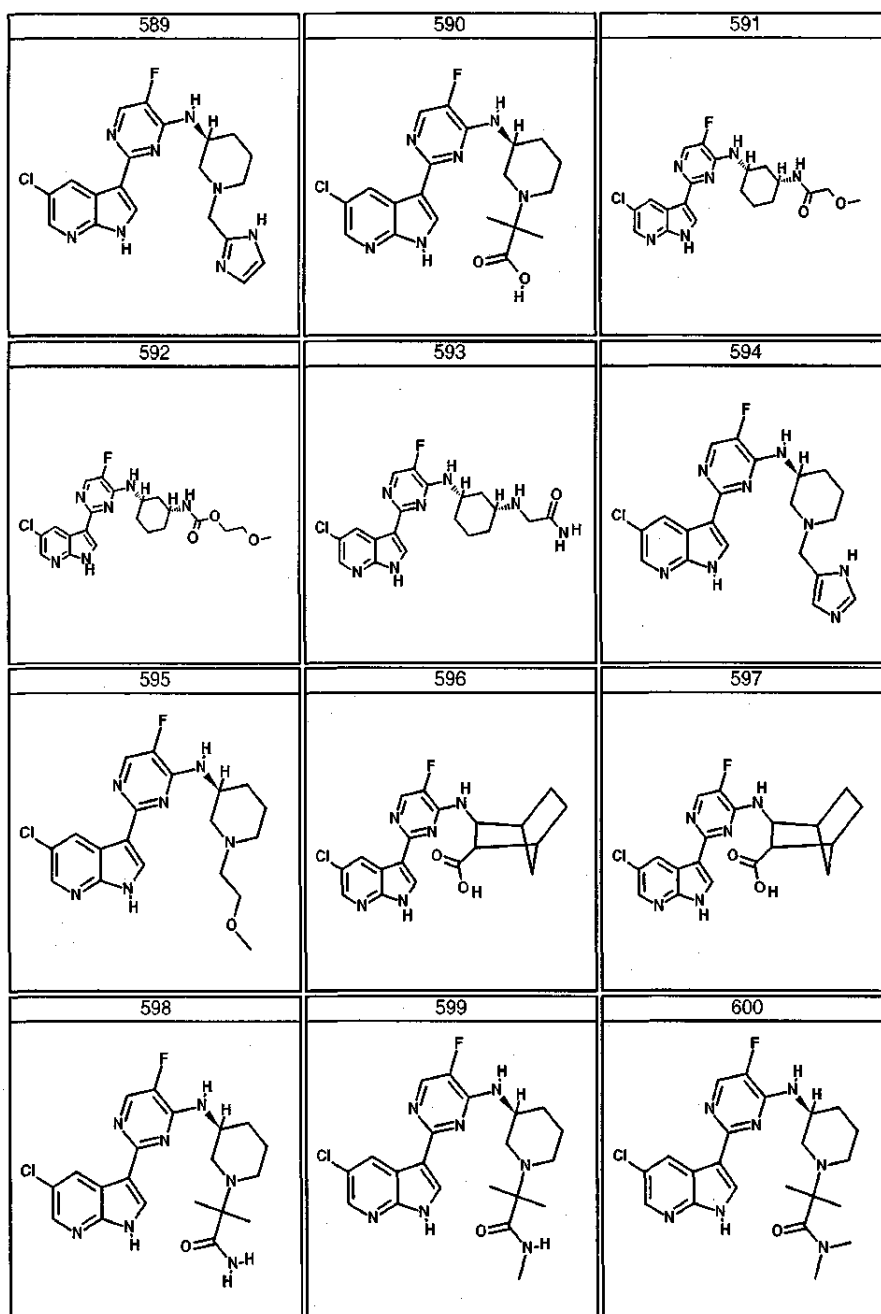


<p>541</p> 	<p>542</p> 	<p>543</p> 
<p>544</p> 	<p>545</p> 	<p>546</p> 
<p>547</p> 	<p>548</p> 	<p>549</p> 
<p>550</p> 	<p>551</p> 	<p>552</p> 

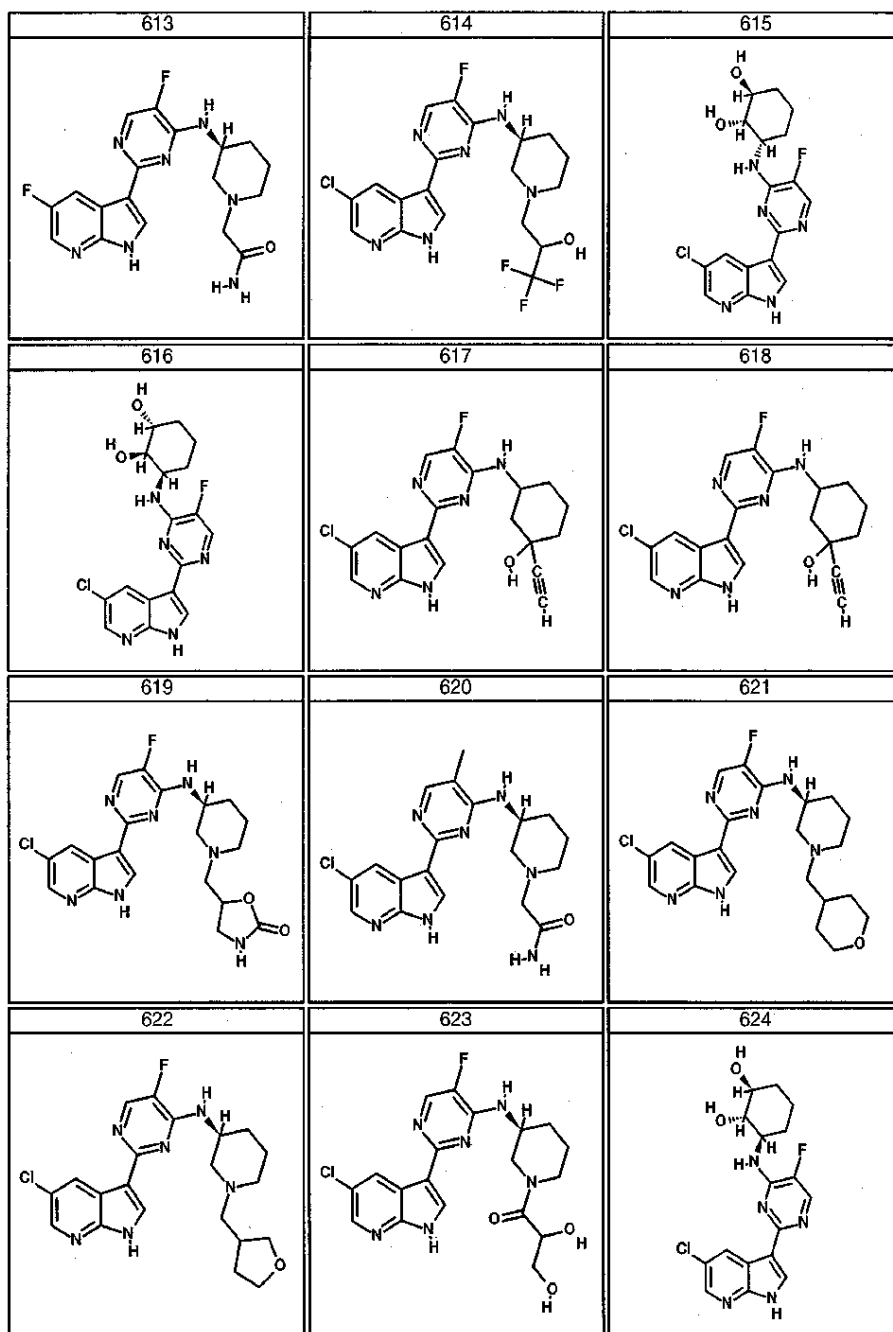


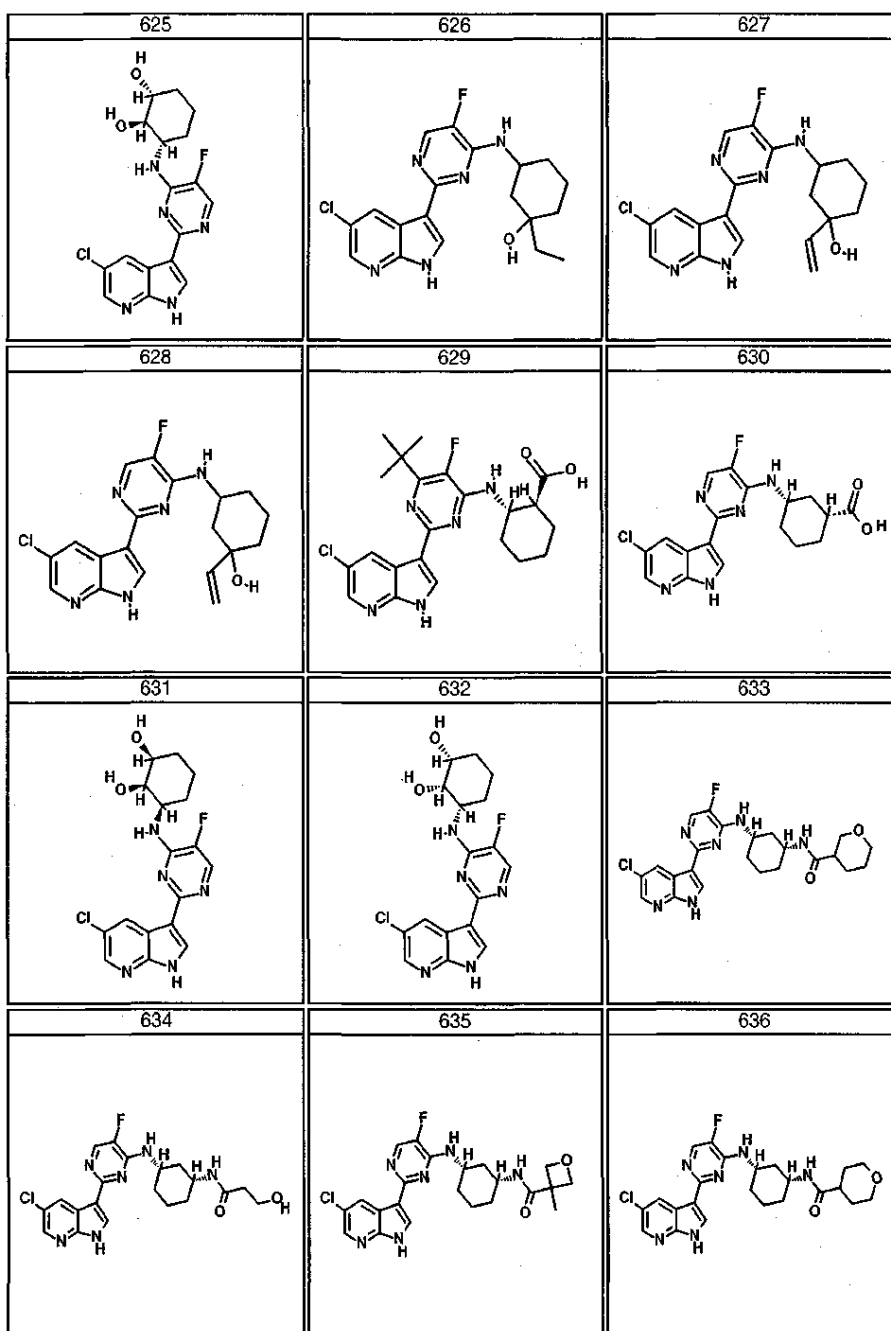
565	566	567
		
568	569	570
		
571	572	573
		
574	575	576
		

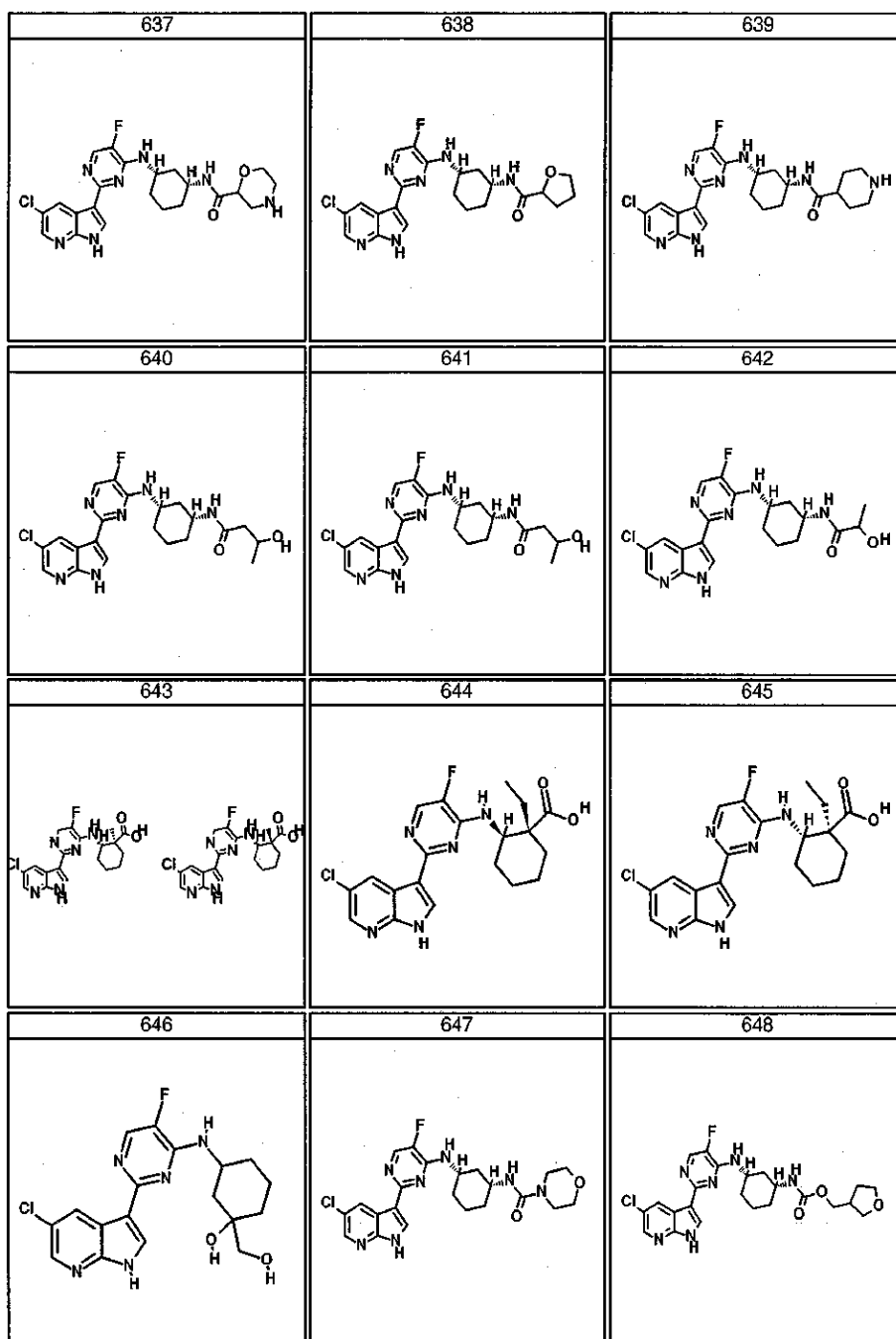


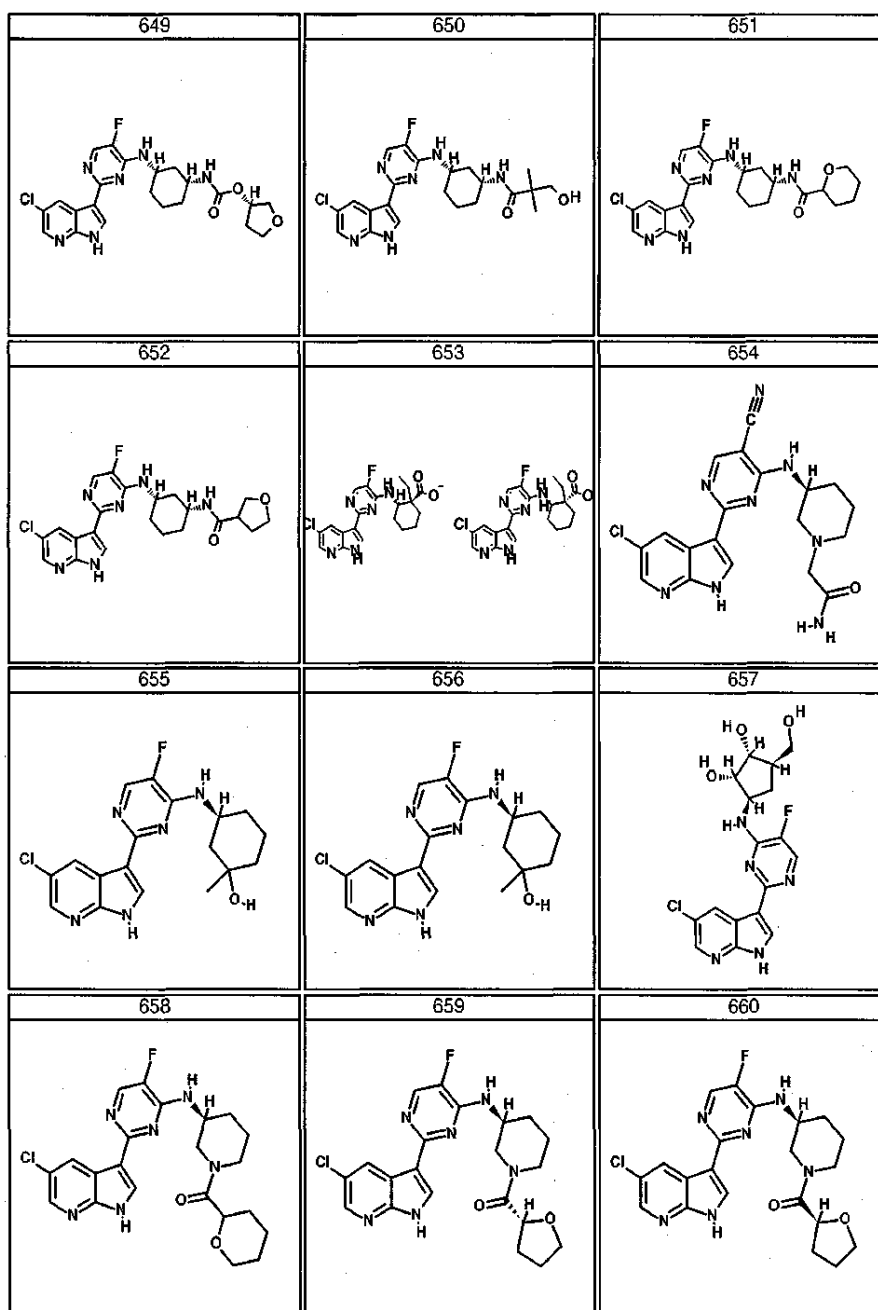


601	602	603
604	605	606
607	608	609
610	611	612

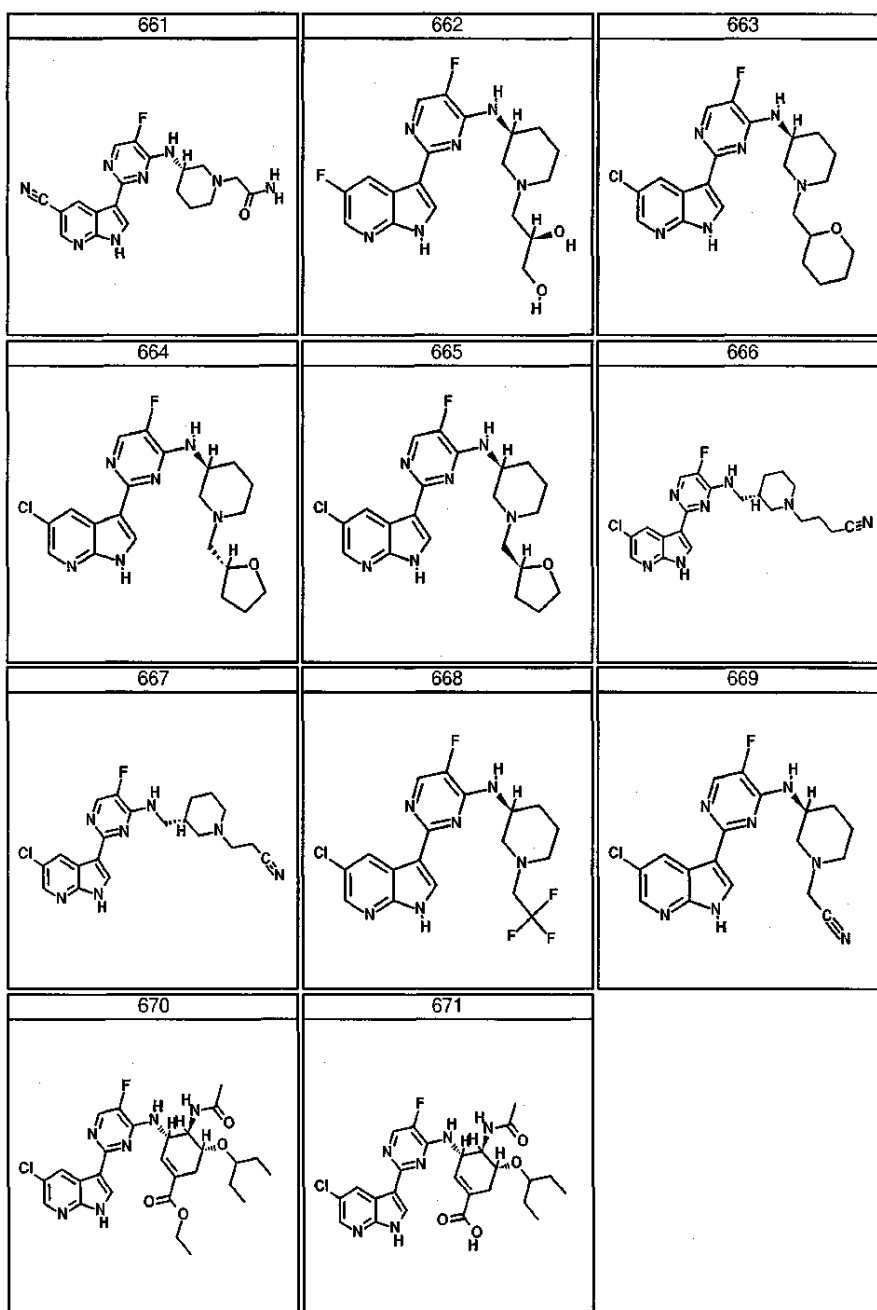




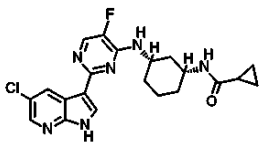
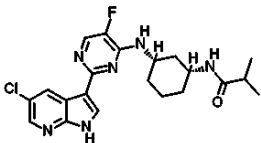
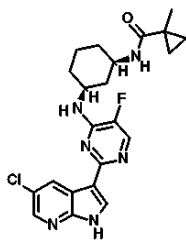
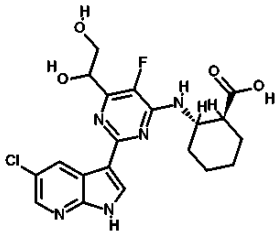
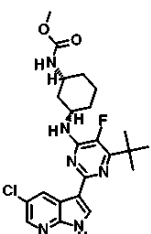
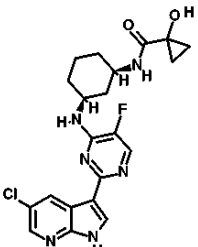
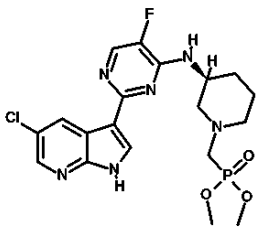
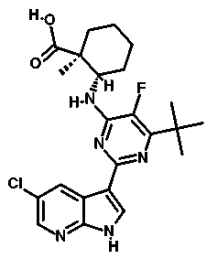
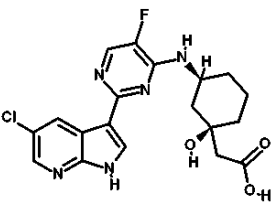
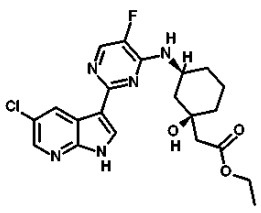
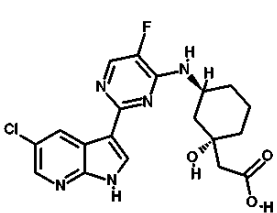
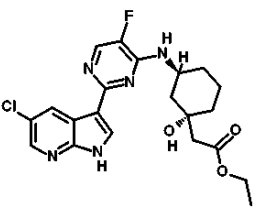


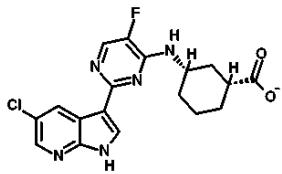
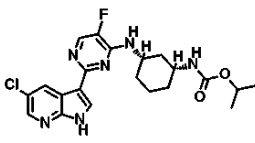
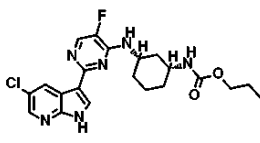
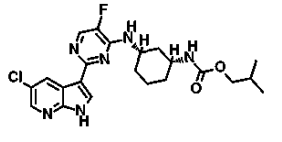
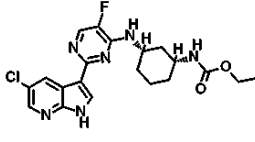
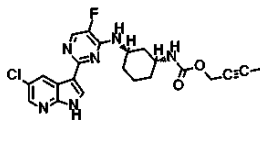
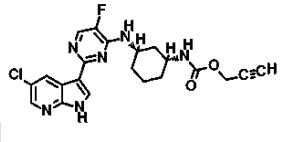
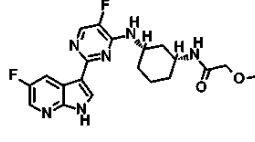
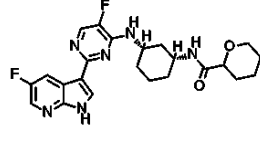
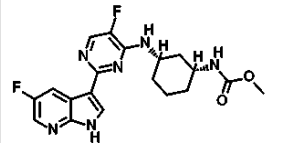
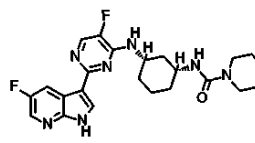
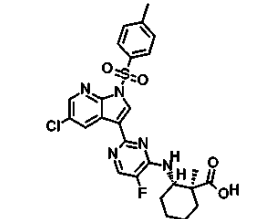


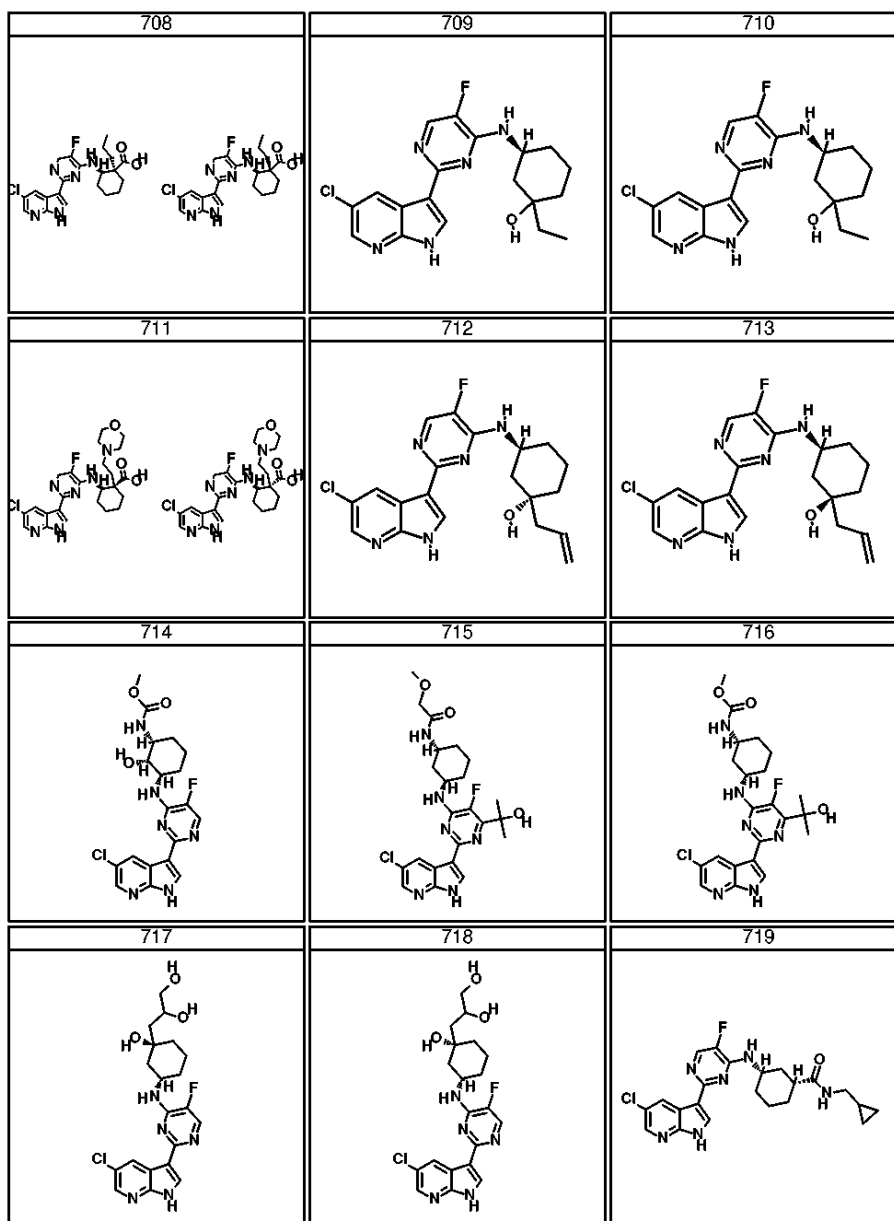
Фиг. 3

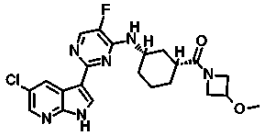
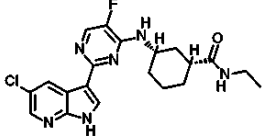
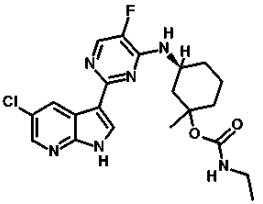
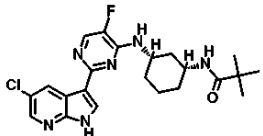
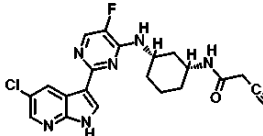
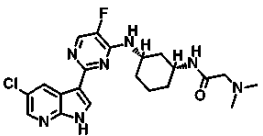
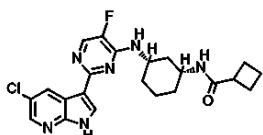
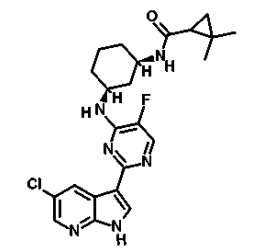
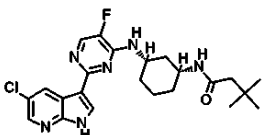
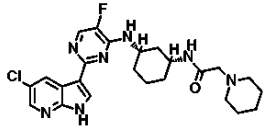
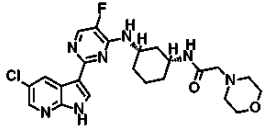
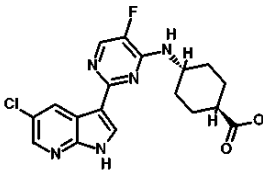


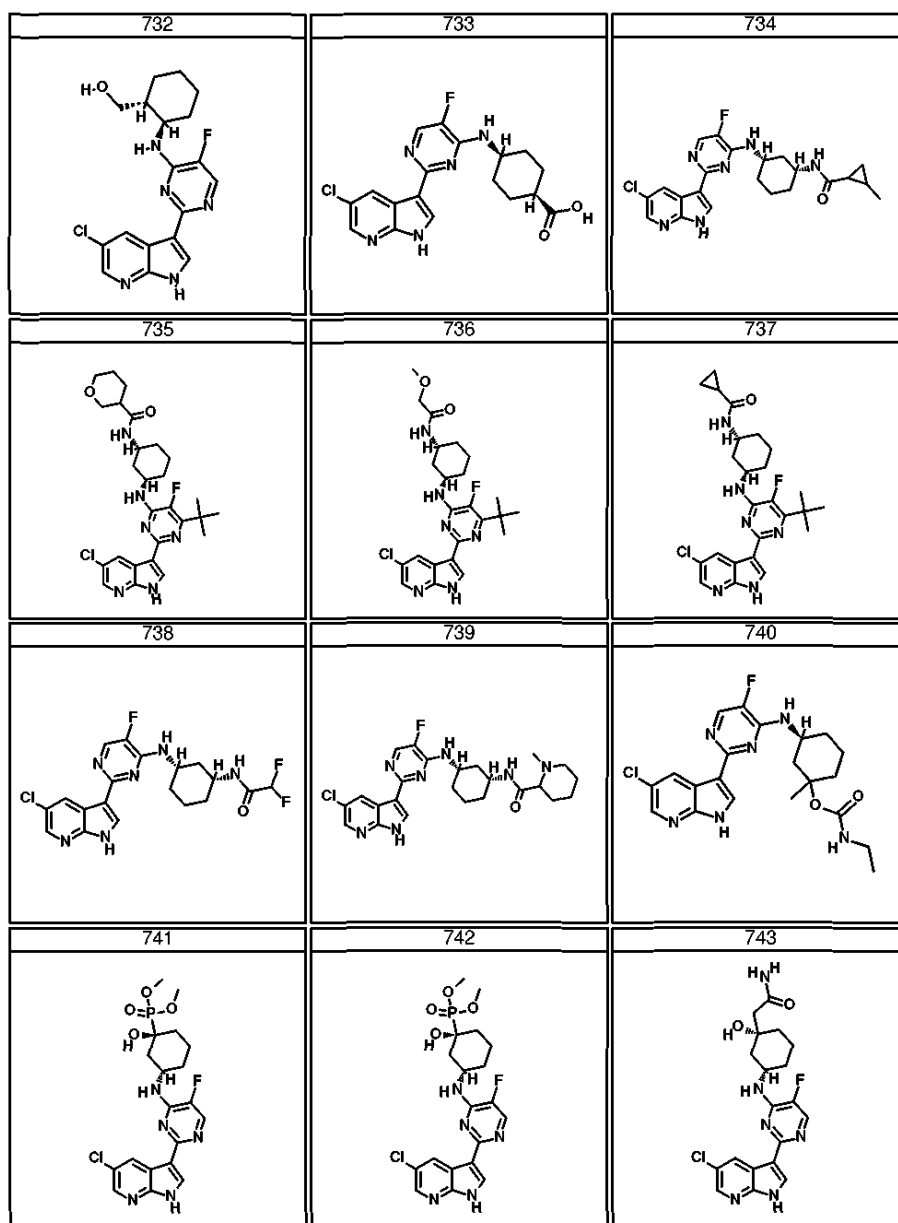
672	673	674
675	676	677
678	679	680
681	682	683

684	685	686
		
687	688	689
		
690	691	692
		
693	694	695
		

696	697	698
		
699	700	701
		
702	703	704
		
705	706	707
		

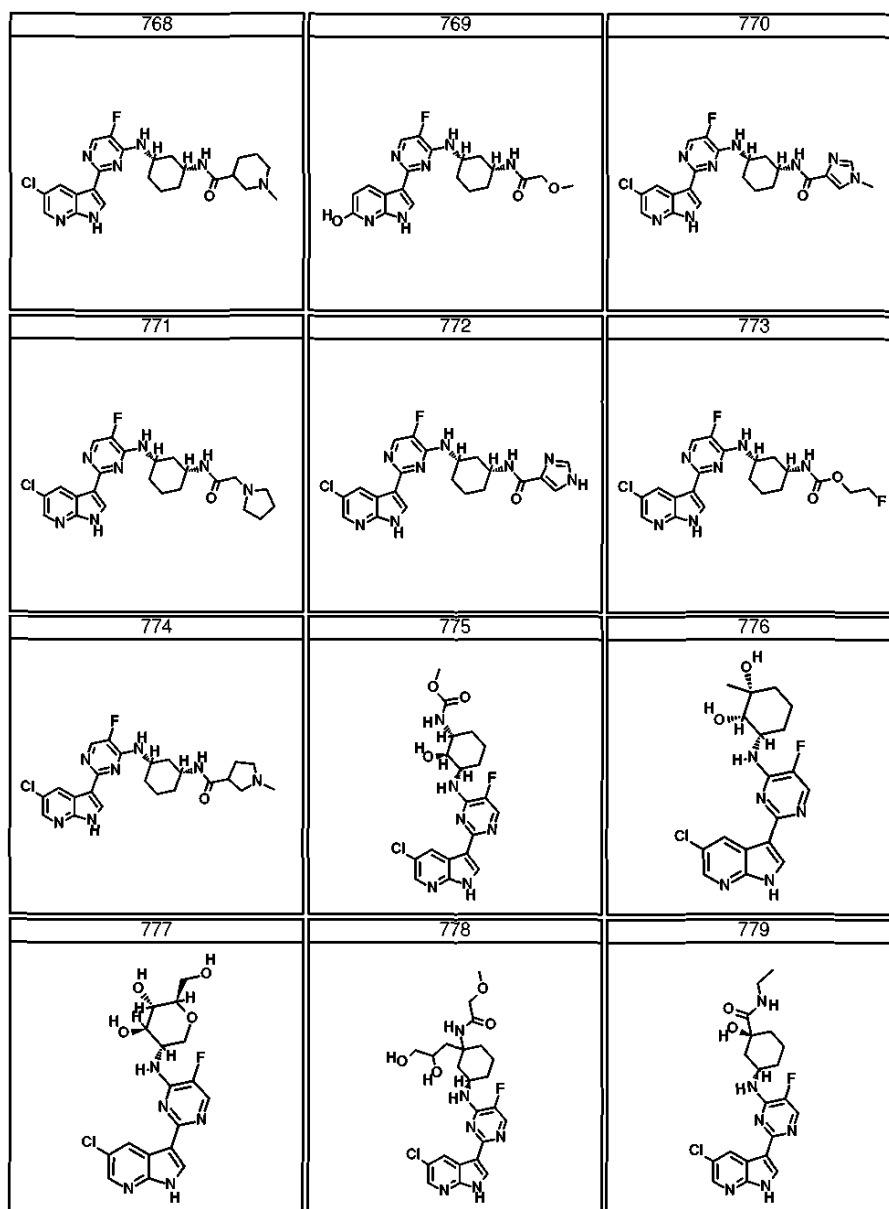


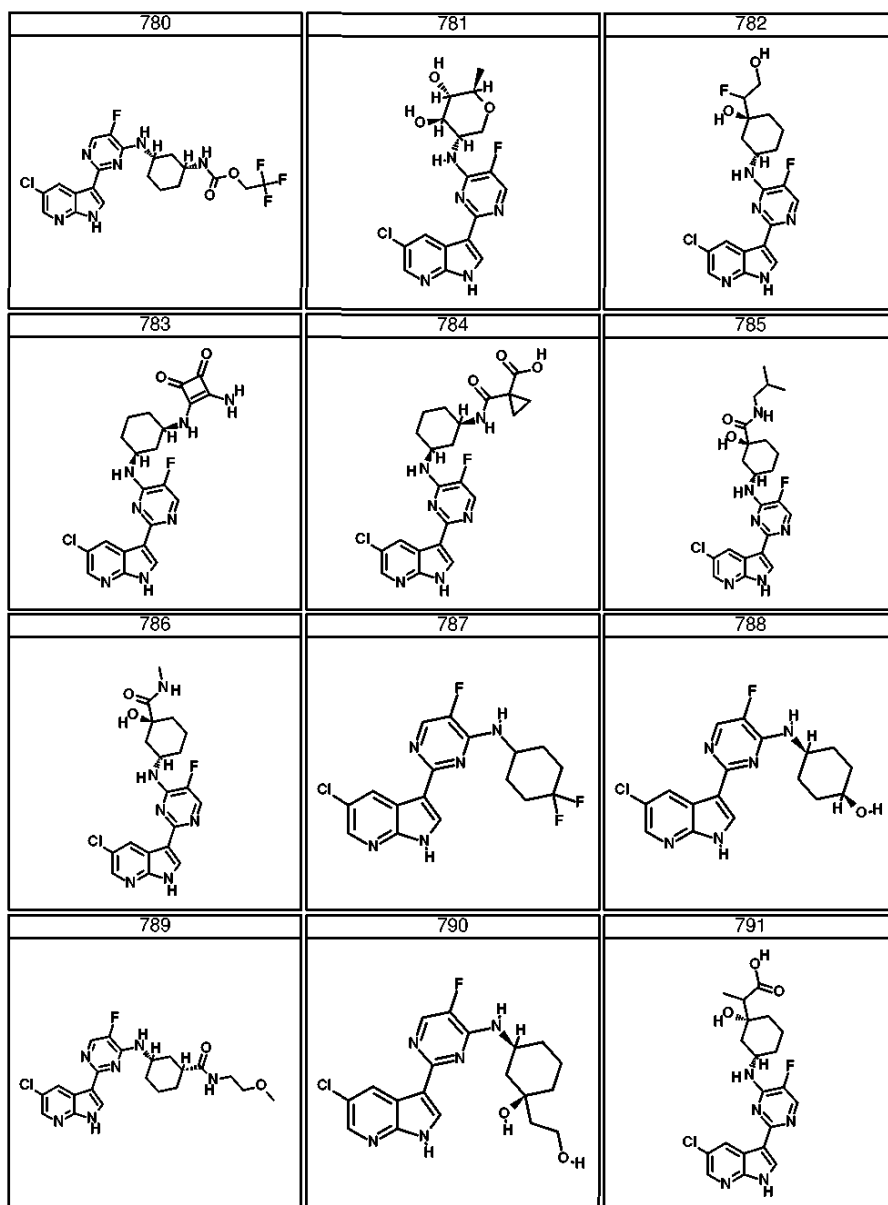
720	721	722
		
723	724	725
		
726	727	728
		
729	730	731
		



744	745	746
747	748	749
750	751	752
753	754	755

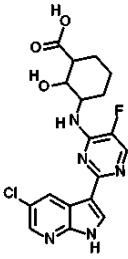
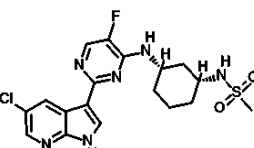
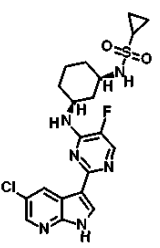
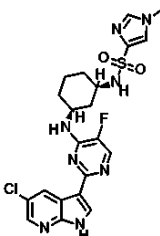
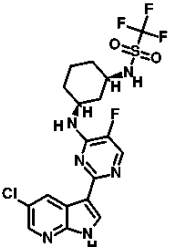
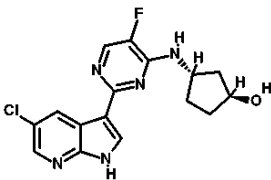
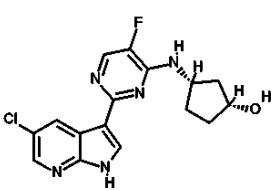
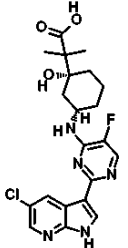
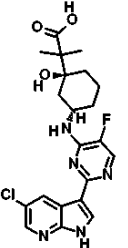
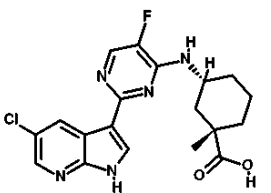
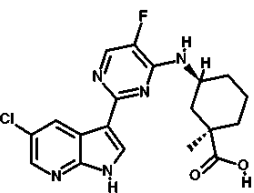
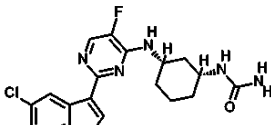
756	757	758
759	760	761
762	763	764
765	766	767

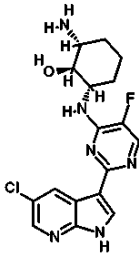
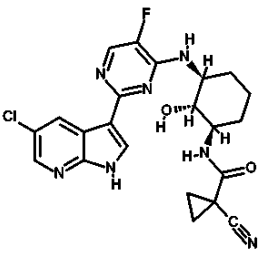
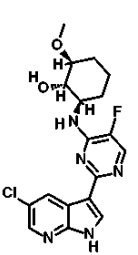
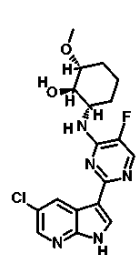
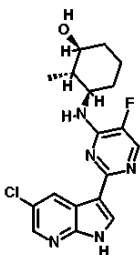
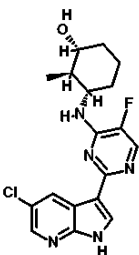
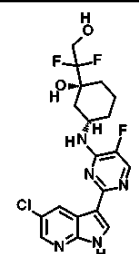
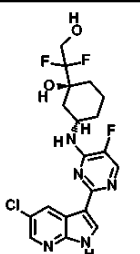
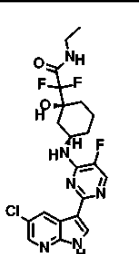
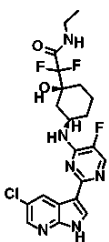
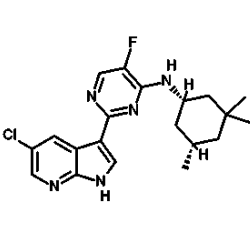
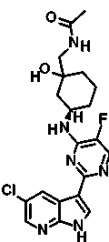


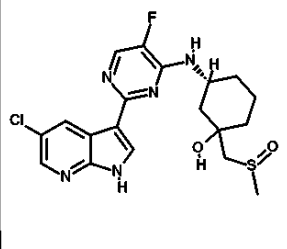
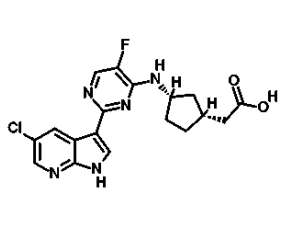
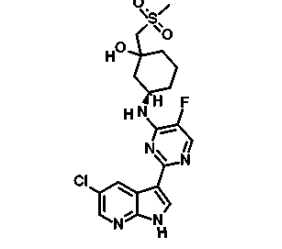
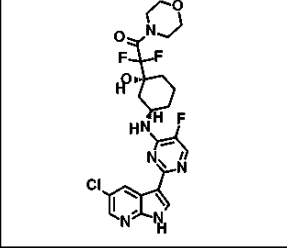
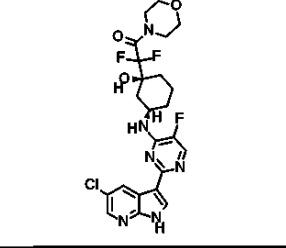
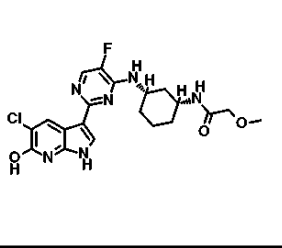
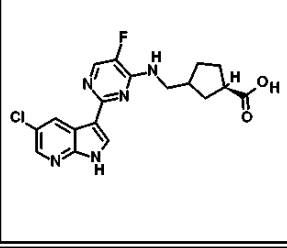
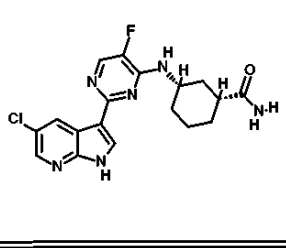
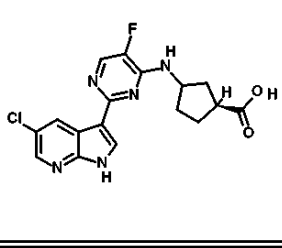
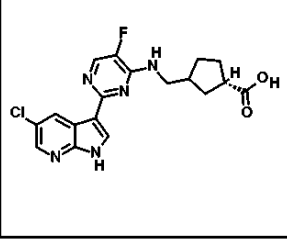
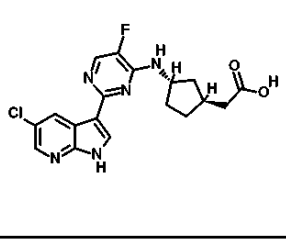
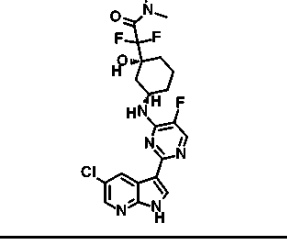


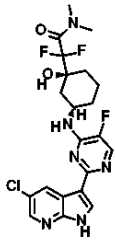
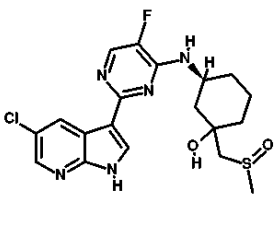
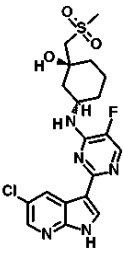
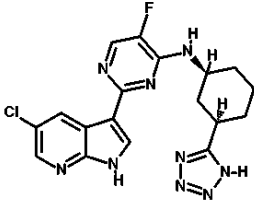
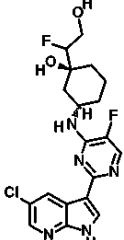
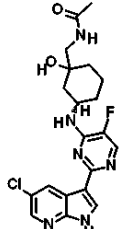
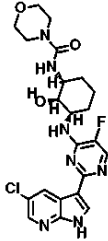
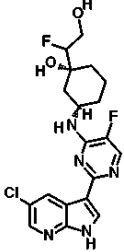
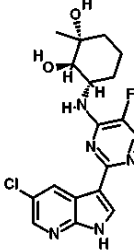
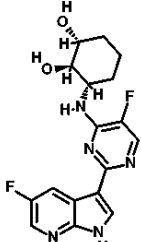
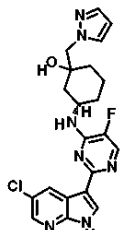
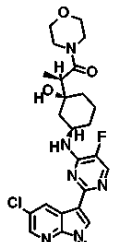
792	793	794
795	796	797
798	799	800
801	802	803

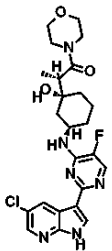
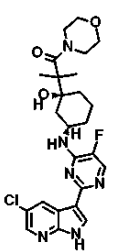
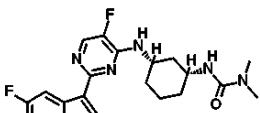
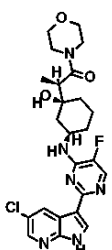
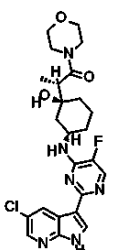
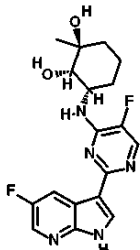
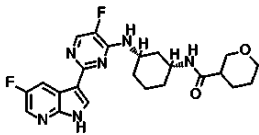
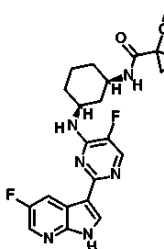
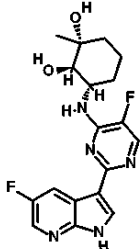
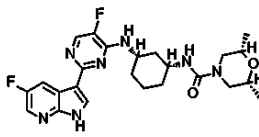
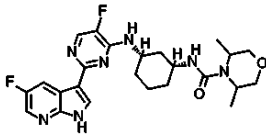
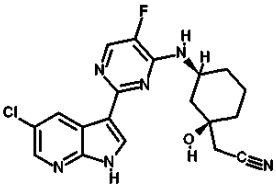
804	805	806
807	808	809
810	811	812
813	814	815

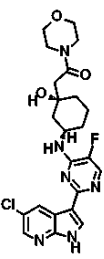
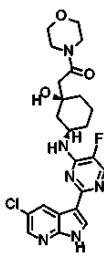
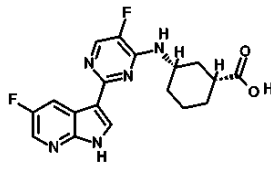
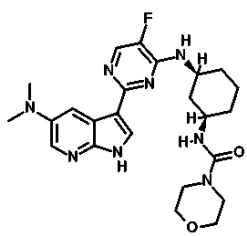
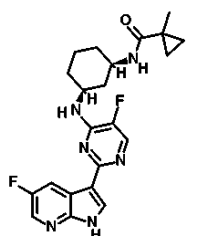
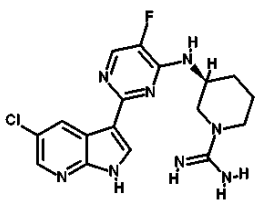
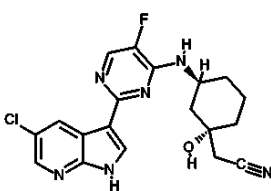
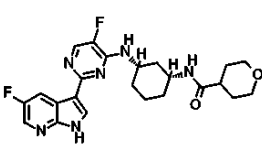
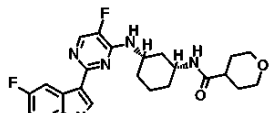
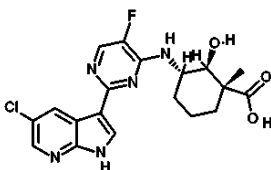
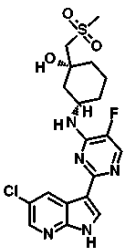
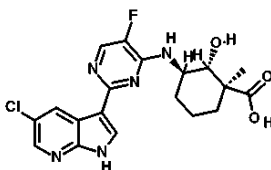
816	817	818
		
819	820	821
		
822	823	824
		
825	826	827
		

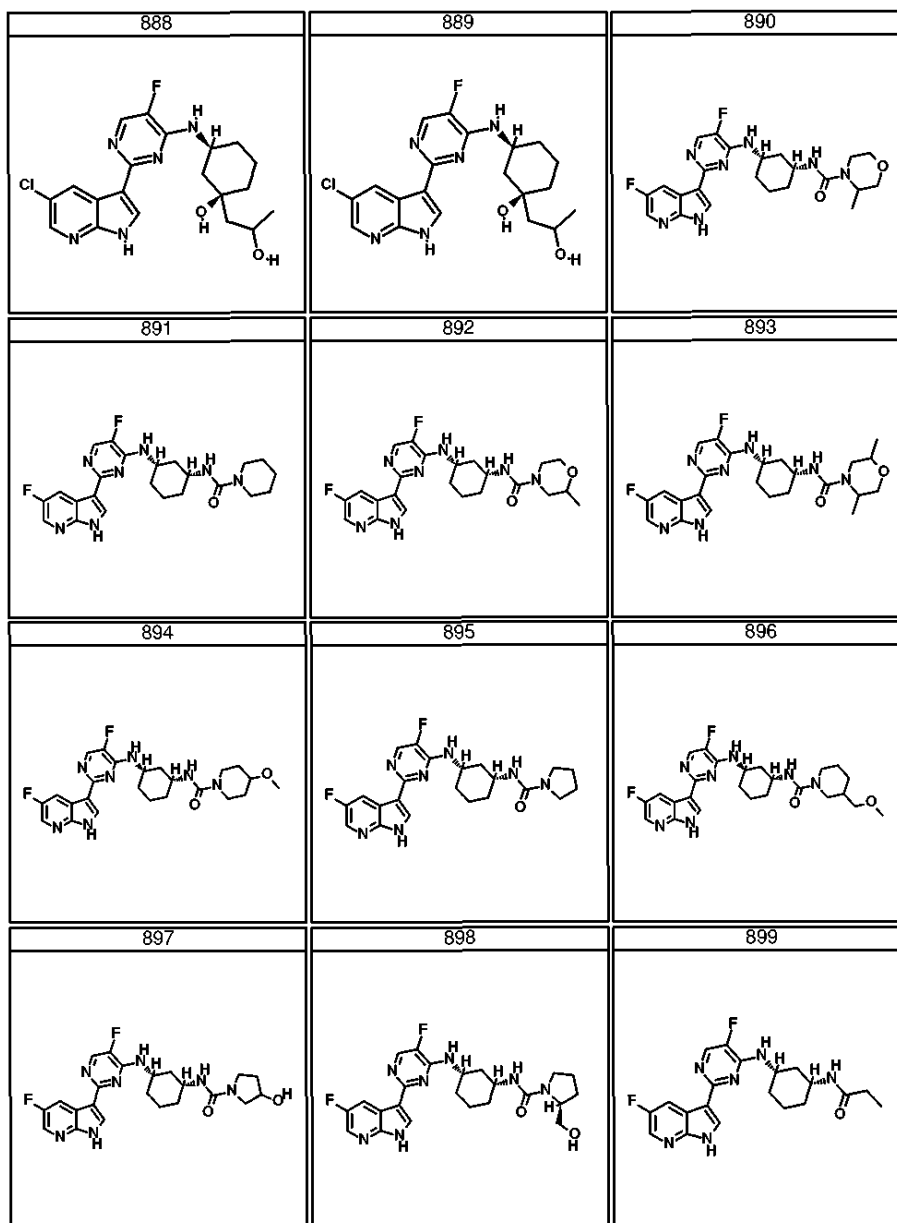
828	829	830
		
831	832	833
		
834	835	836
		
837	838	839
		

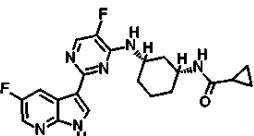
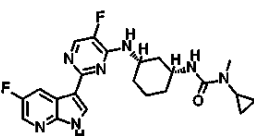
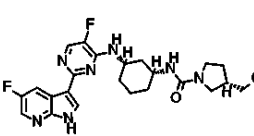
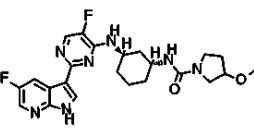
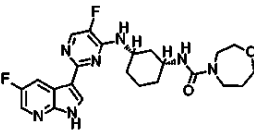
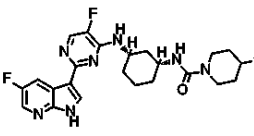
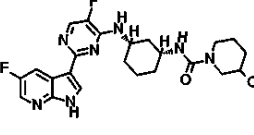
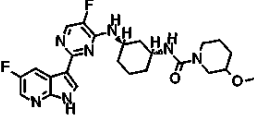
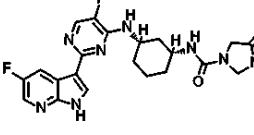
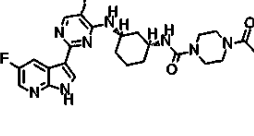
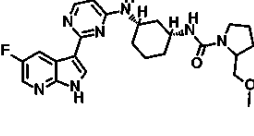
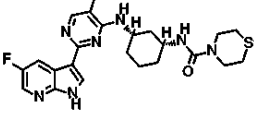
840	841	842
		
843	844	845
		
846	847	848
		
849	850	851
		

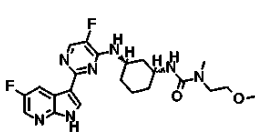
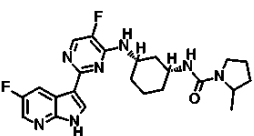
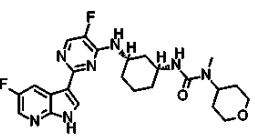
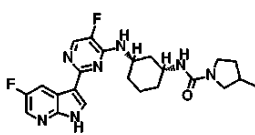
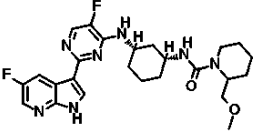
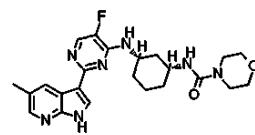
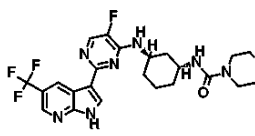
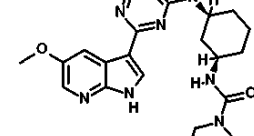
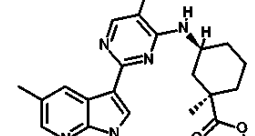
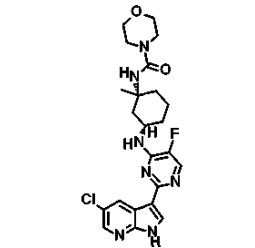
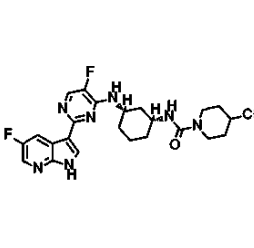
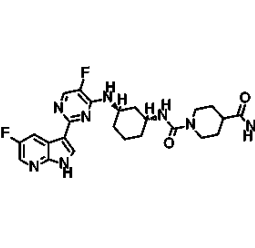
852	853	854
		
855	856	857
		
858	859	860
		
861	862	863
		

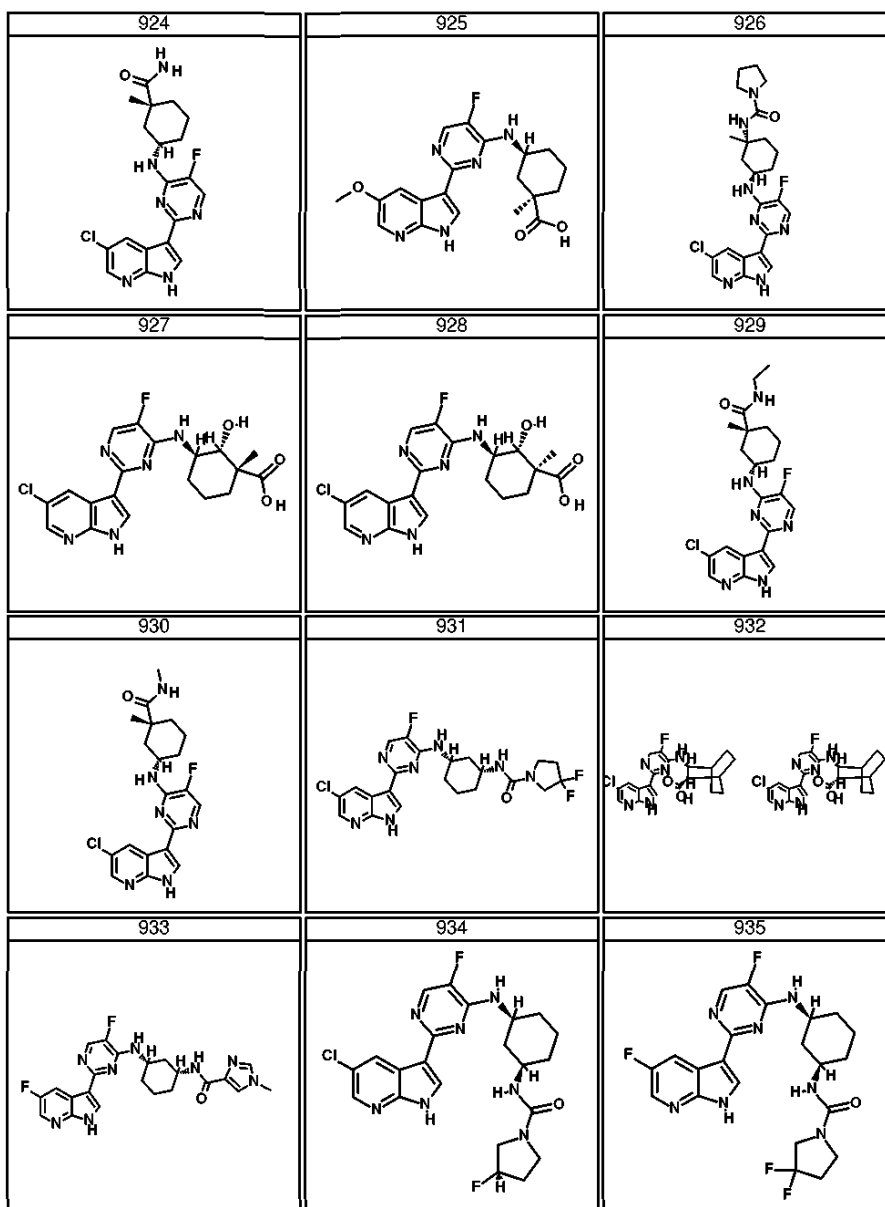
864	865	866
		
867	868	869
		
870	871	872
		
873	874	875
		

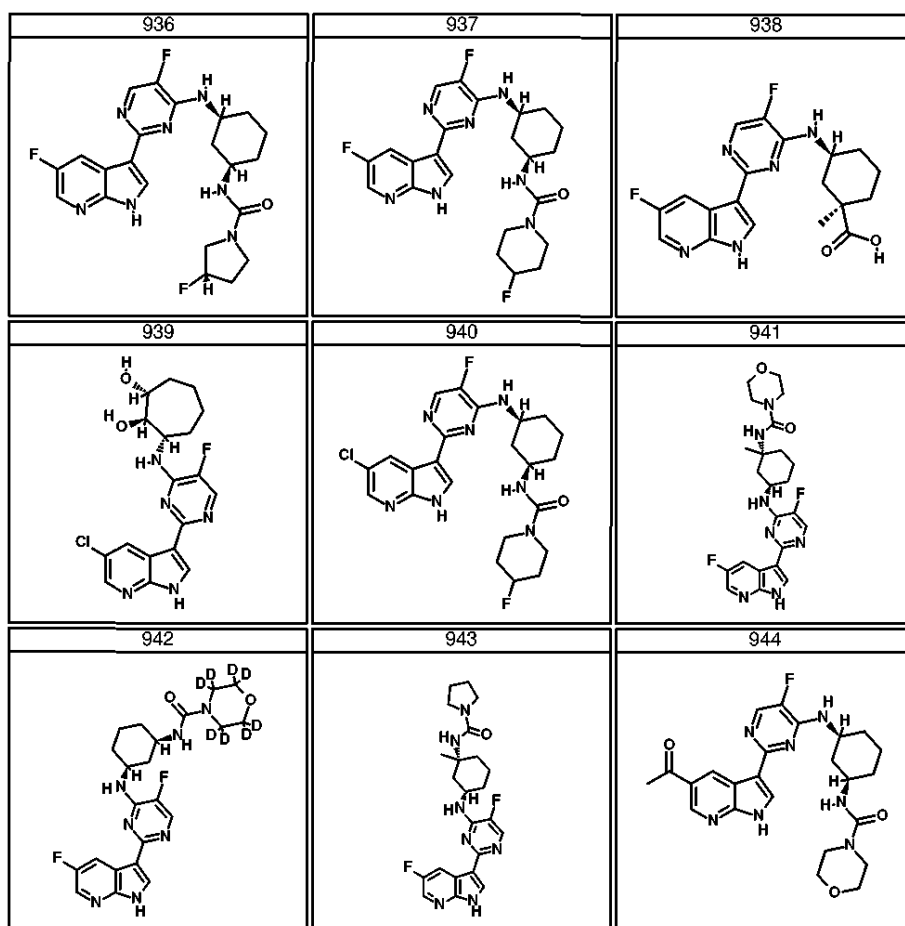
876	877	878
		
879	880	881
		
882	883	884
		
885	886	887
		



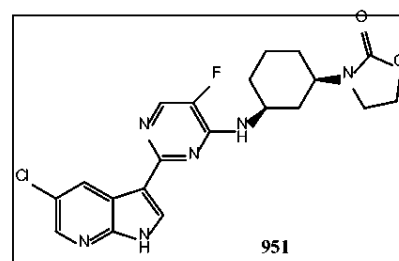
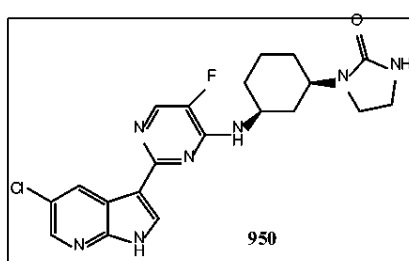
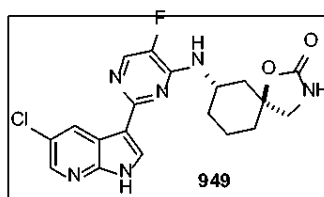
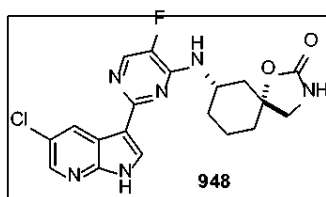
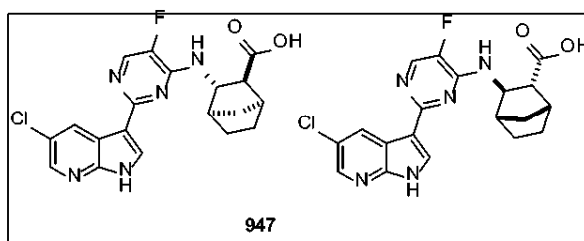
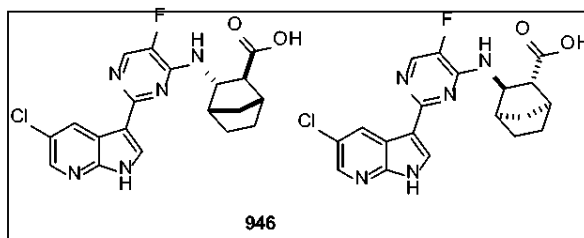
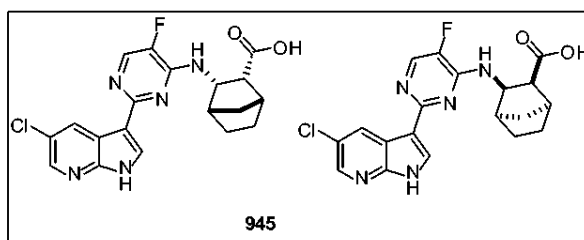
900	901	902
		
903	904	905
		
906	907	908
		
909	910	911
		

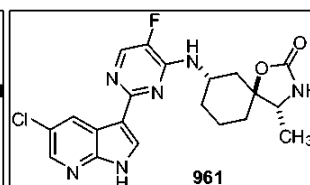
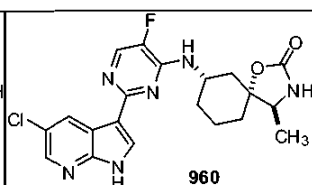
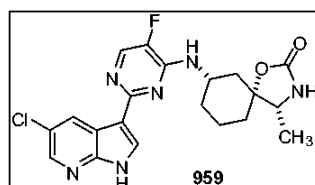
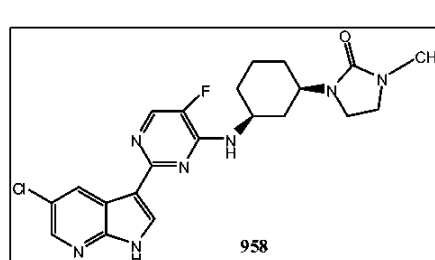
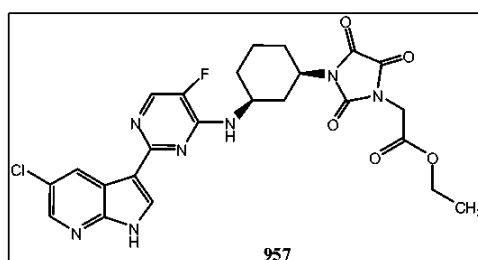
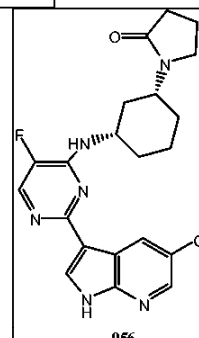
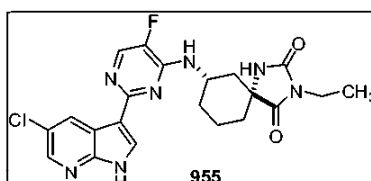
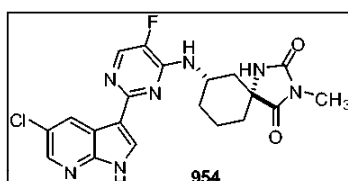
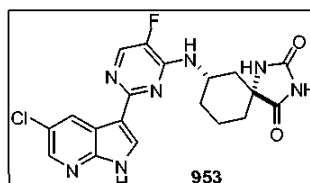
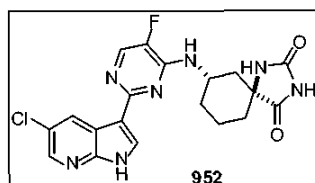
912	913	914
		
915	916	917
		
918	919	920
		
921	922	923
		

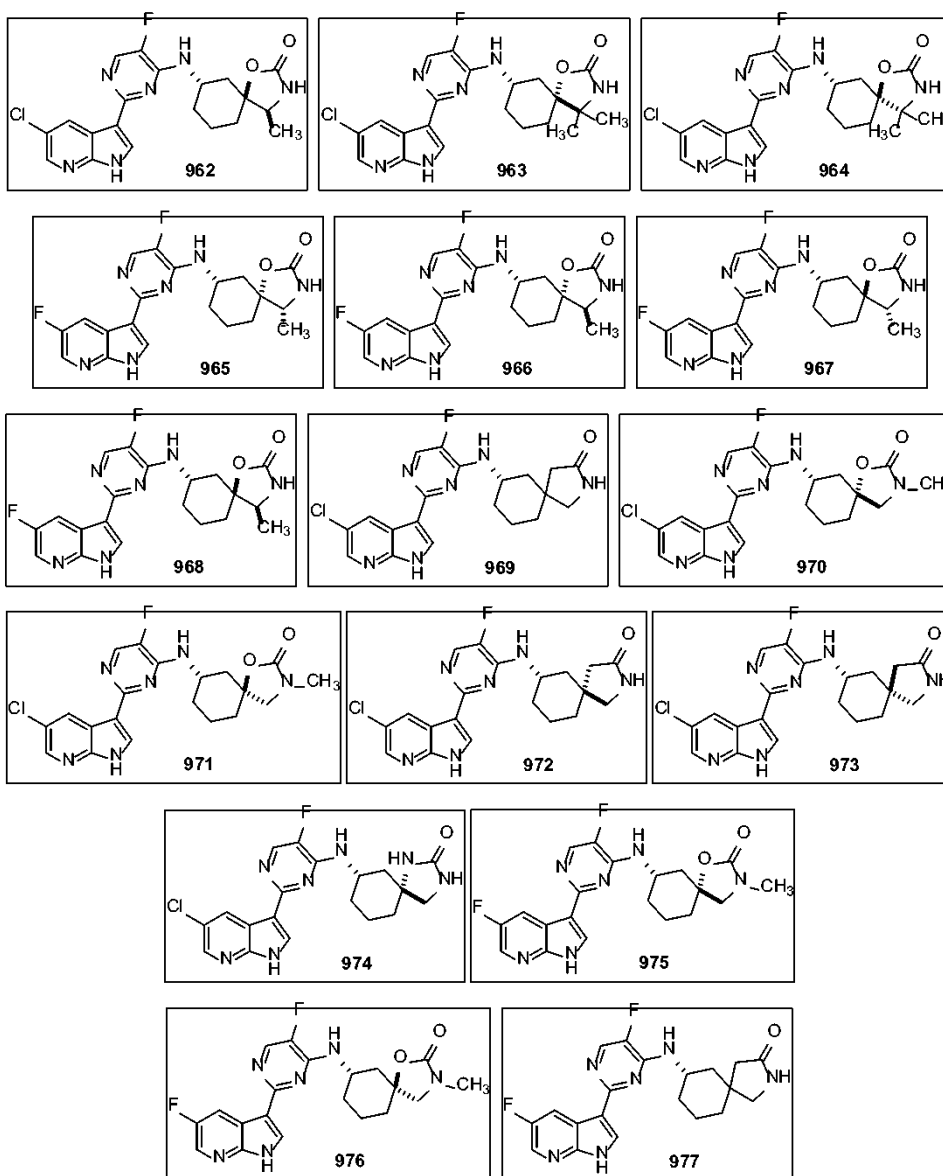




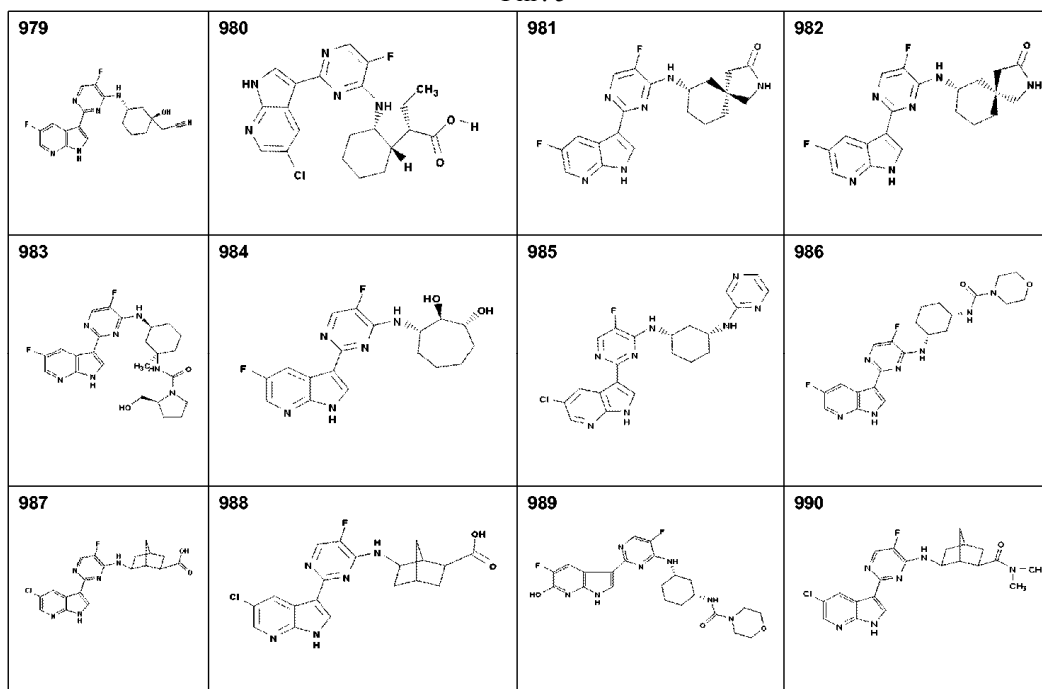
Фиг. 4



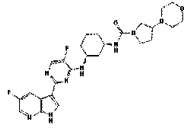
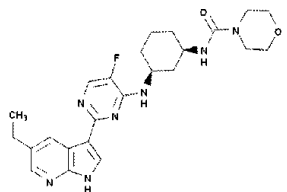
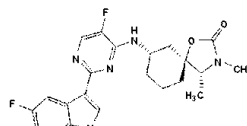
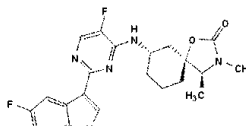
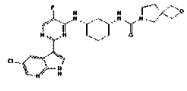
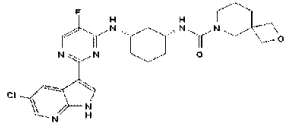
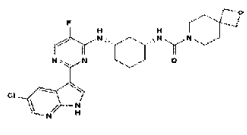
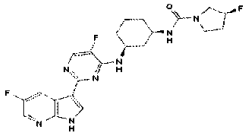
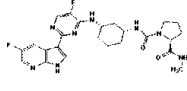
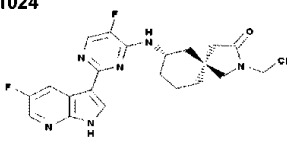
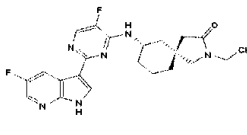
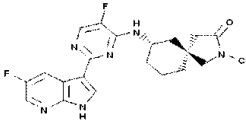
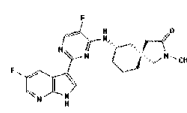
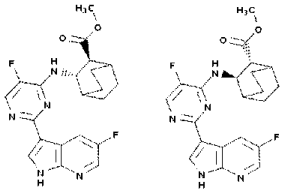
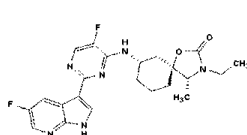
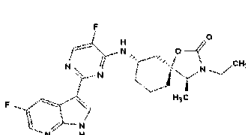
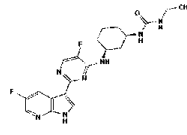
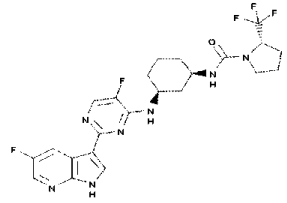
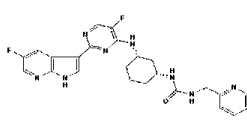
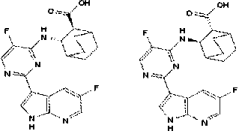
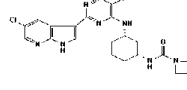
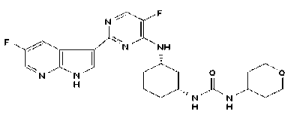
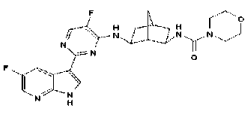
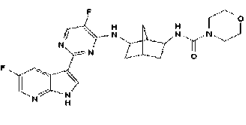


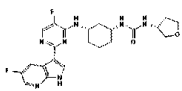
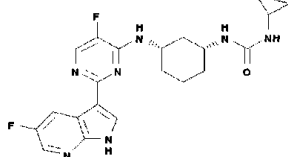
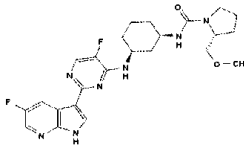
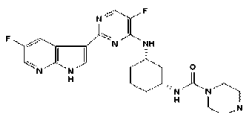
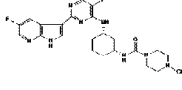
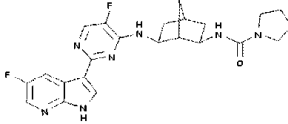
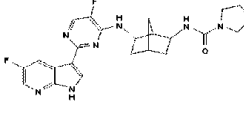
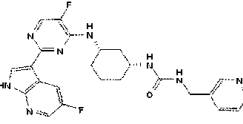
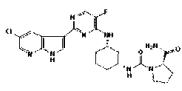
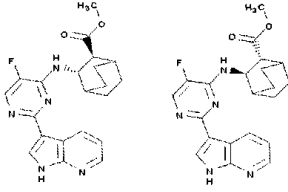
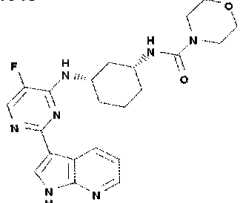
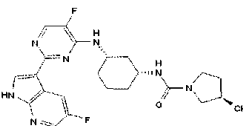
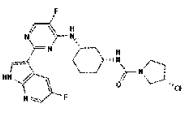
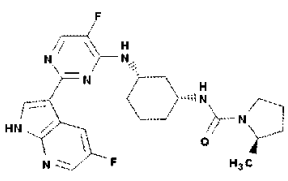
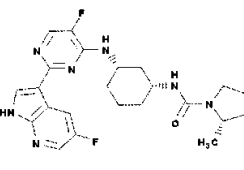
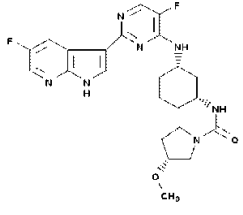
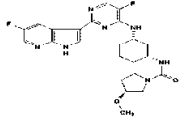
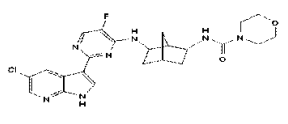
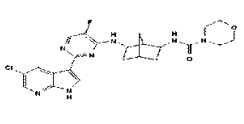
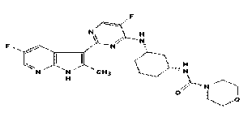
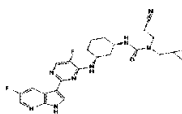
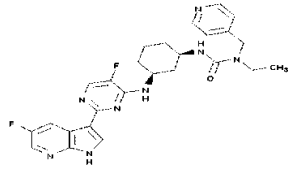
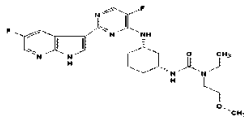
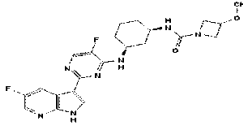


Фиг. 5



<b>991</b> 	<b>992</b> 	<b>993</b> 	<b>994</b> 
<b>995</b> 	<b>996</b> 	<b>997</b> 	<b>998</b> 
<b>999</b> 	<b>1000</b> 	<b>1001</b> 	<b>1002</b> 
<b>1003</b> 	<b>1004</b> 	<b>1005</b> 	<b>1006</b> 
<b>1007</b> 	<b>1008</b> 	<b>1009</b> 	<b>1010</b> 
<b>1011</b> 	<b>1012</b> 	<b>1013</b> 	<b>1014</b> 

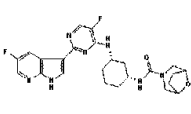
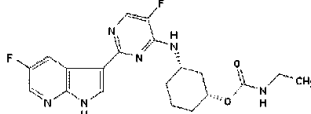
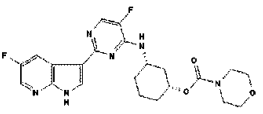
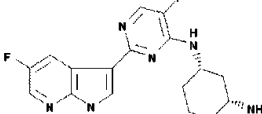
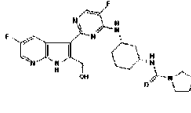
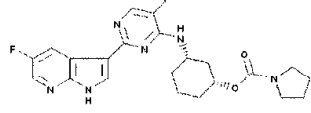
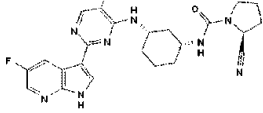
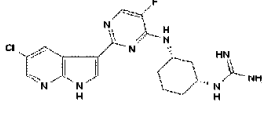
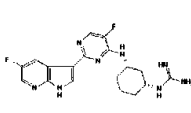
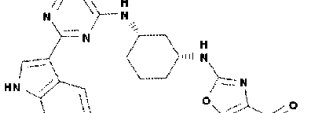
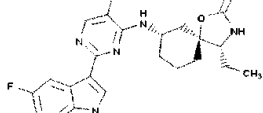
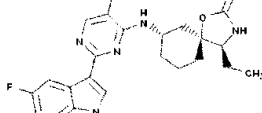
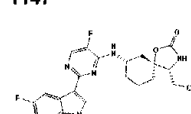
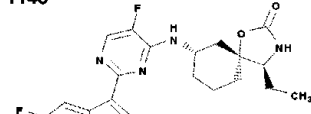
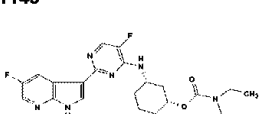
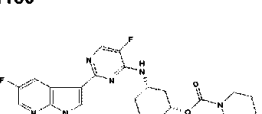
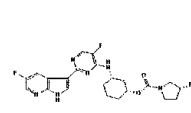
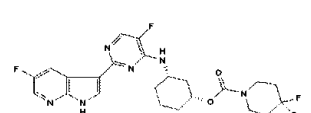
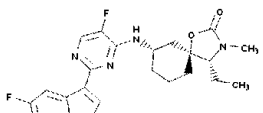
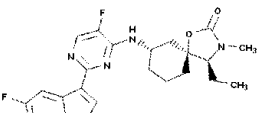
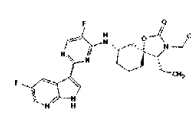
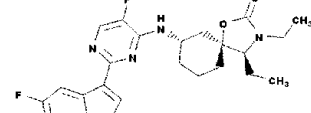
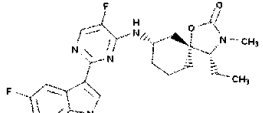
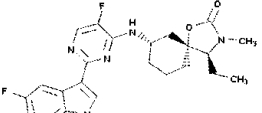
<b>1015</b> 	<b>1016</b> 	<b>1017</b> 	<b>1018</b> 
<b>1019</b> 	<b>1020</b> 	<b>1021</b> 	<b>1022</b> 
<b>1023</b> 	<b>1024</b> 	<b>1025</b> 	<b>1026</b> 
<b>1027</b> 	<b>1028</b> 	<b>1029</b> 	<b>1030</b> 
<b>1031</b> 	<b>1032</b> 	<b>1033</b> 	<b>1034</b> 
<b>1035</b> 	<b>1036</b> 	<b>1037</b> 	<b>1038</b> 

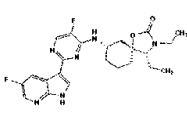
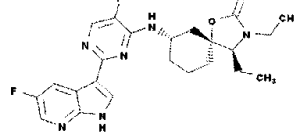
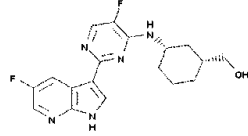
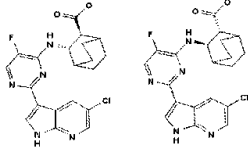
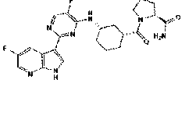
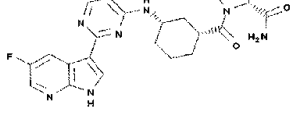
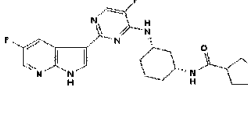
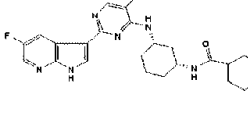
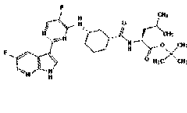
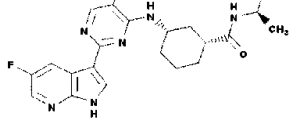
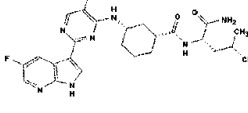
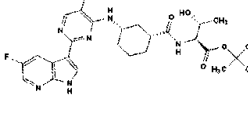
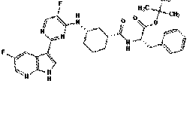
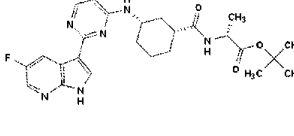
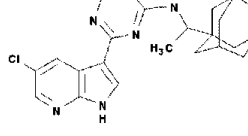
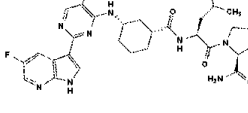
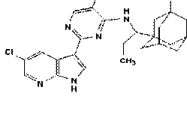
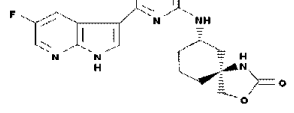
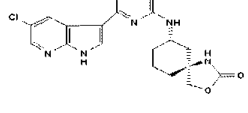
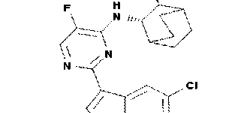
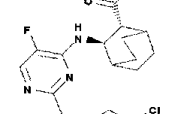
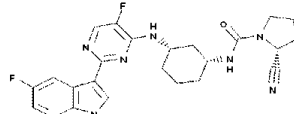
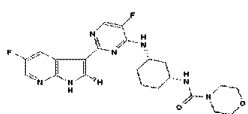
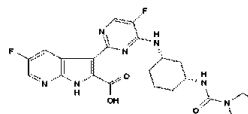
<b>1039</b> 	<b>1040</b> 	<b>1041</b> 	<b>1042</b> 
<b>1043</b> 	<b>1044</b> 	<b>1045</b> 	<b>1046</b> 
<b>1047</b> 	<b>1048</b> 	<b>1049</b> 	<b>1050</b> 
<b>1051</b> 	<b>1052</b> 	<b>1053</b> 	<b>1054</b> 
<b>1055</b> 	<b>1056</b> 	<b>1057</b> 	<b>1058</b> 
<b>1059</b> 	<b>1060</b> 	<b>1061</b> 	<b>1062</b> 

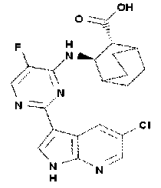
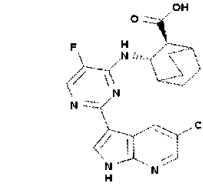
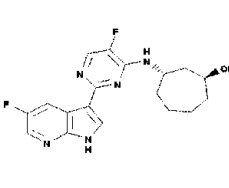
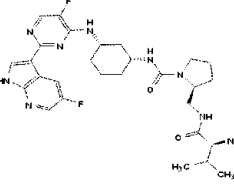
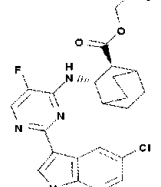
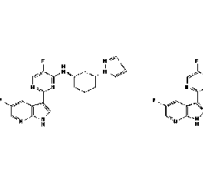
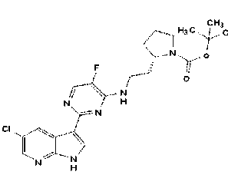
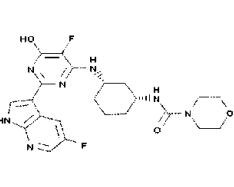
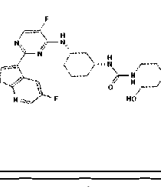
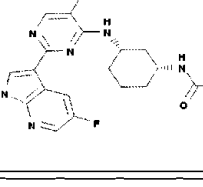
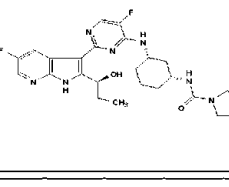
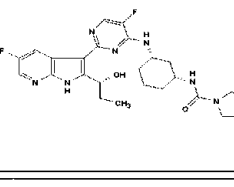
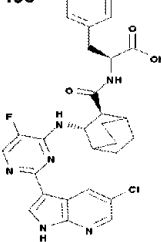
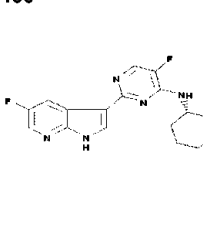
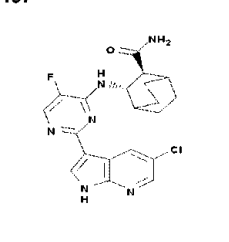
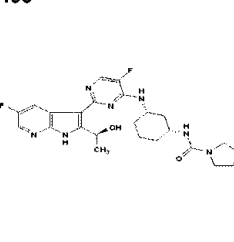
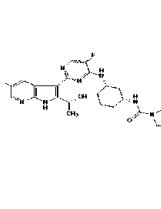
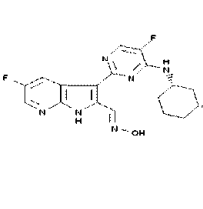
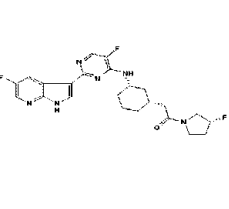
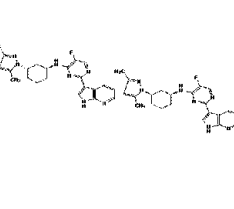
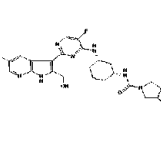
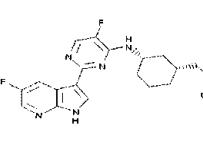
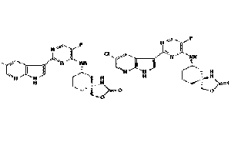
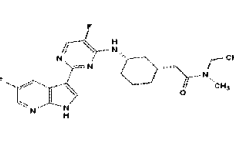
<b>1063</b>	<b>1064</b>	<b>1065</b>	<b>1066</b>
<b>1067</b>	<b>1068</b>	<b>1069</b>	<b>1070</b>
<b>1071</b>	<b>1072</b>	<b>1073</b>	<b>1074</b>
<b>1075</b>	<b>1076</b>	<b>1077</b>	<b>1078</b>
<b>1079</b>	<b>1080</b>	<b>1081</b>	<b>1082</b>
<b>1083</b>	<b>1084</b>	<b>1085</b>	<b>1086</b>

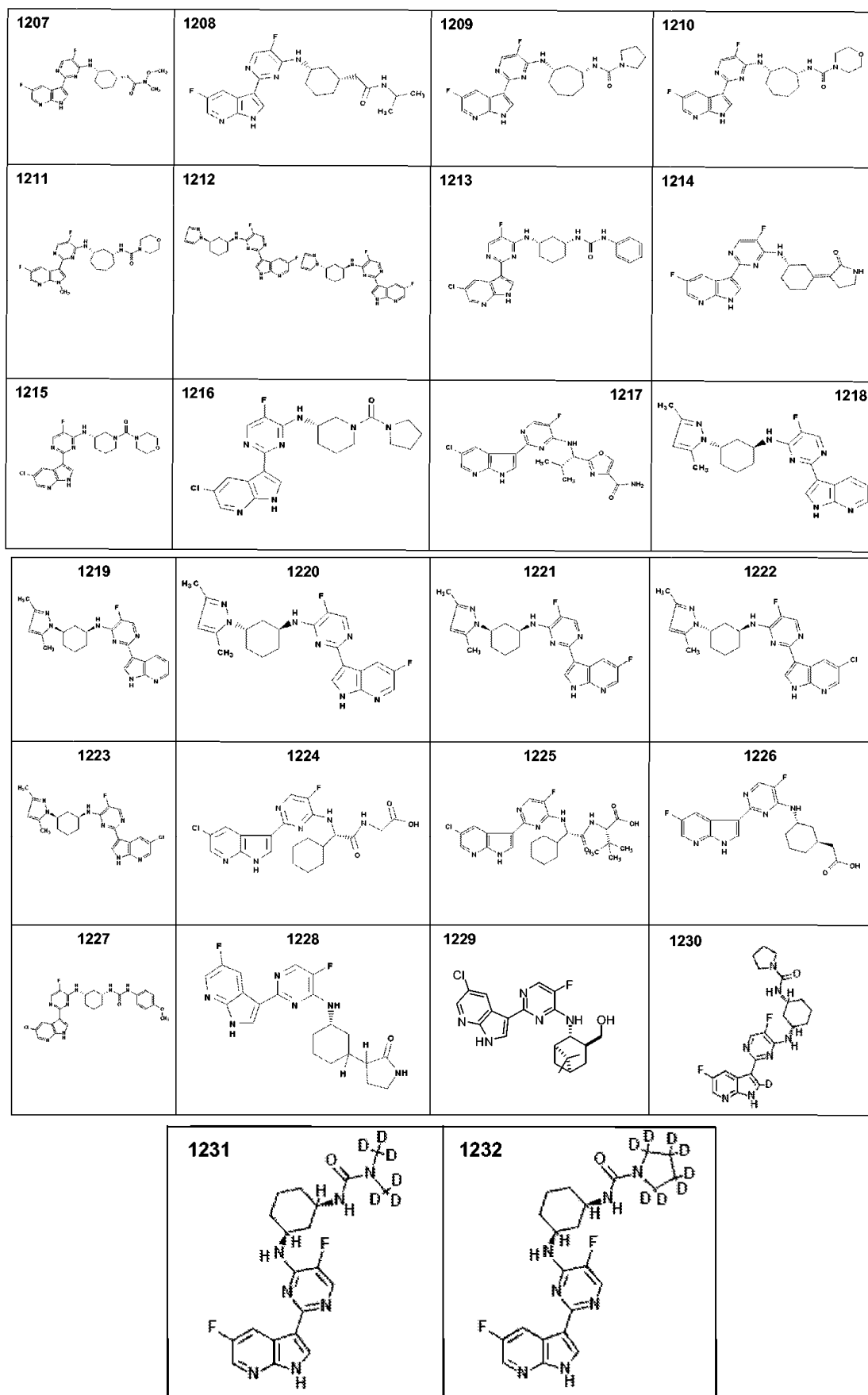
<b>1087</b> 	<b>1088</b> 	<b>1089</b> 	<b>1090</b> 
<b>1091</b> 	<b>1092</b> 	<b>1093</b> 	<b>1094</b> 
<b>1095</b> 	<b>1096</b> 	<b>1097</b> 	<b>1098</b> 
<b>1099</b> 	<b>1100</b> 	<b>1101</b> 	<b>1102</b> 
<b>1103</b> 	<b>1104</b> 	<b>1105</b> 	<b>1106</b> 
<b>1107</b> 	<b>1108</b> 	<b>1109</b> 	<b>1110</b> 

<b>1111</b>	<b>1112</b>	<b>1113</b>	<b>1114</b>
<b>1115</b>	<b>1116</b>	<b>1117</b>	<b>1118</b>
<b>1119</b>	<b>1120</b>	<b>1121</b>	<b>1122</b>
<b>1123</b>	<b>1124</b>	<b>1125</b>	<b>1126</b>
<b>1127</b>	<b>1128</b>	<b>1129</b>	<b>1130</b>
<b>1131</b>	<b>1132</b>	<b>1133</b>	<b>1134</b>

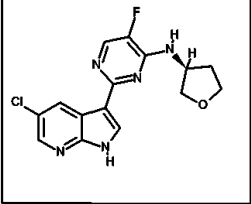
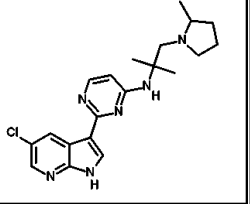
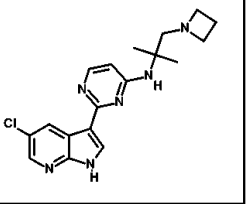
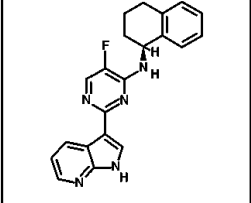
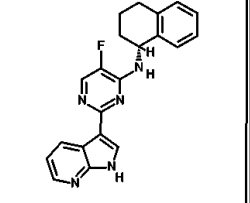
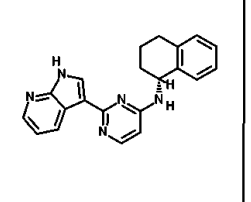
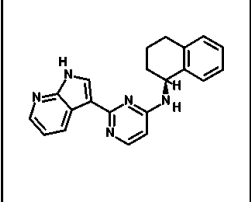
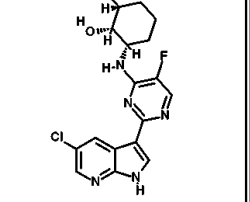
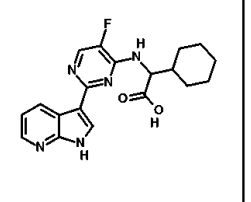
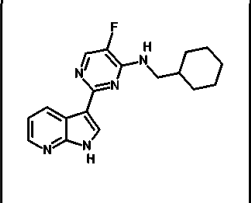
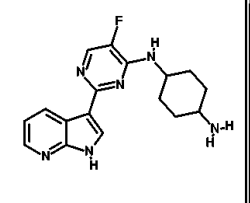
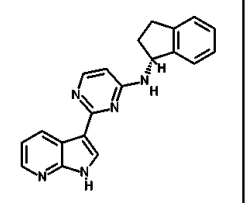
<b>1135</b> 	<b>1136</b> 	<b>1137</b> 	<b>1138</b> 
<b>1139</b> 	<b>1140</b> 	<b>1141</b> 	<b>1142</b> 
<b>1143</b> 	<b>1144</b> 	<b>1145</b> 	<b>1146</b> 
<b>1147</b> 	<b>1148</b> 	<b>1149</b> 	<b>1150</b> 
<b>1151</b> 	<b>1152</b> 	<b>1153</b> 	<b>1154</b> 
<b>1155</b> 	<b>1156</b> 	<b>1157</b> 	<b>1158</b> 

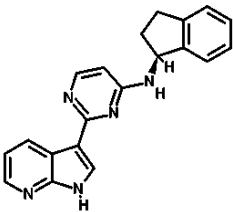
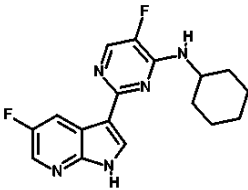
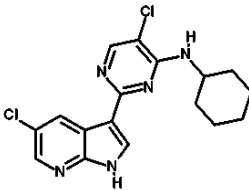
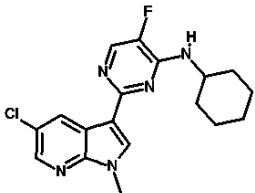
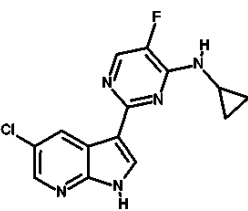
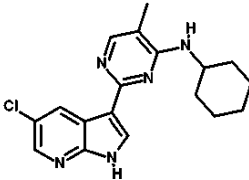
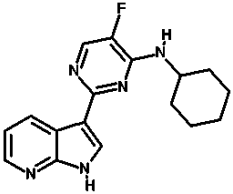
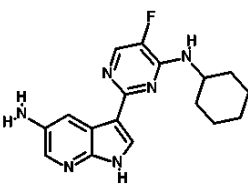
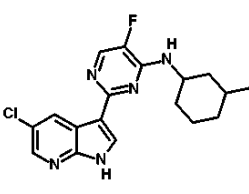
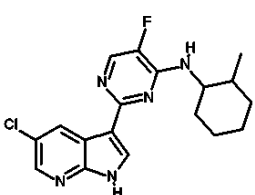
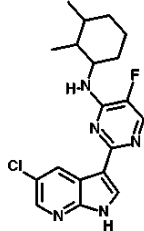
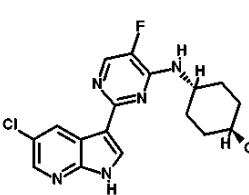
<b>1159</b> 	<b>1160</b> 	<b>1161</b> 	<b>1162</b> 
<b>1163</b> 	<b>1164</b> 	<b>1165</b> 	<b>1166</b> 
<b>1167</b> 	<b>1168</b> 	<b>1169</b> 	<b>1170</b> 
<b>1171</b> 	<b>1172</b> 	<b>1173</b> 	<b>1174</b> 
<b>1175</b> 	<b>1176</b> 	<b>1177</b> 	<b>1178</b> 
<b>1179</b> 	<b>1180</b> 	<b>1181</b> 	<b>1182</b> 

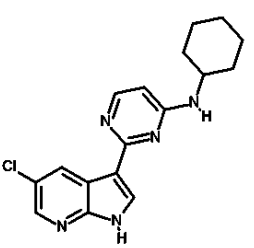
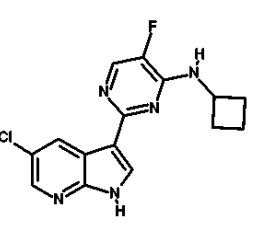
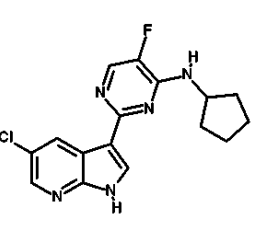
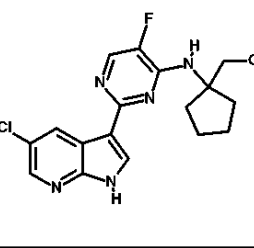
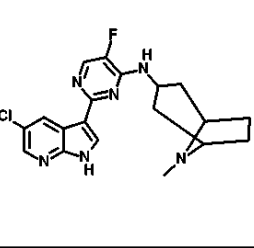
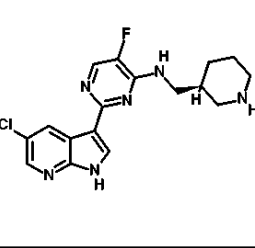
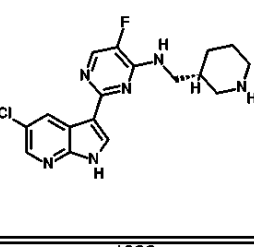
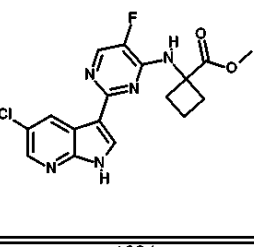
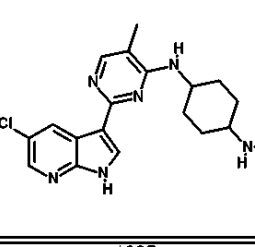
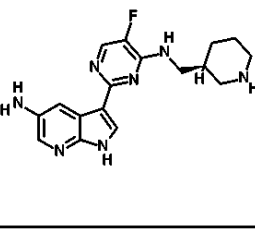
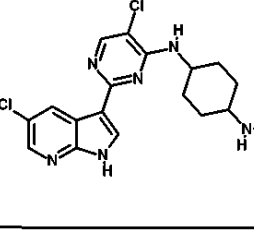
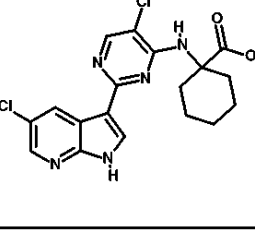
<b>1183</b> 	<b>1184</b> 	<b>1185</b> 	<b>1186</b> 
<b>1187</b> 	<b>1188</b> 	<b>1189</b> 	<b>1190</b> 
<b>1191</b> 	<b>1192</b> 	<b>1193</b> 	<b>1194</b> 
<b>1195</b> 	<b>1196</b> 	<b>1197</b> 	<b>1198</b> 
<b>1199</b> 	<b>1200</b> 	<b>1201</b> 	<b>1202</b> 
<b>1203</b> 	<b>1204</b> 	<b>1205</b> 	<b>1206</b> 

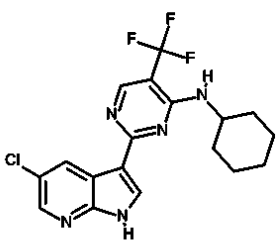
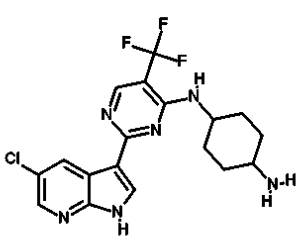
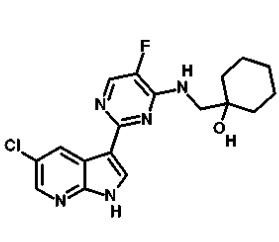
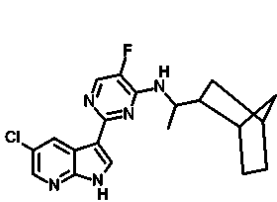
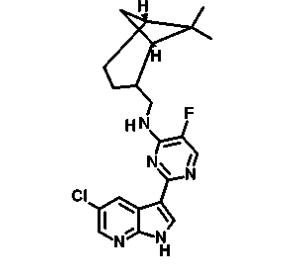
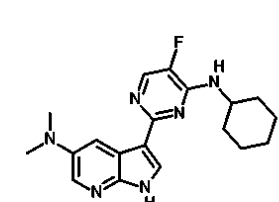
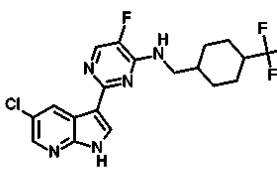
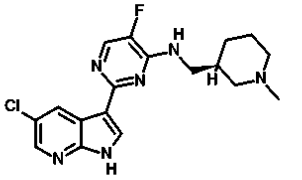
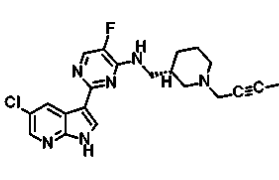
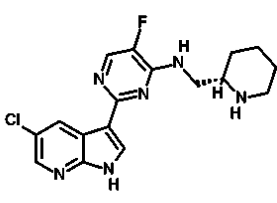
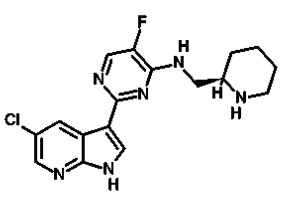
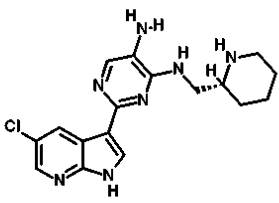


Фиг. 6

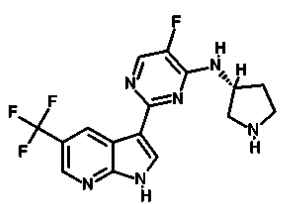
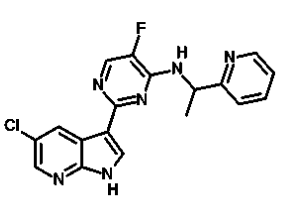
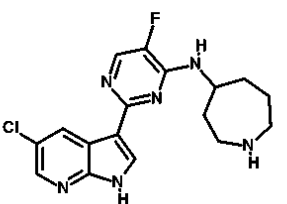
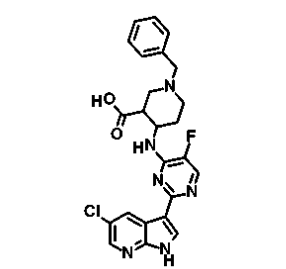
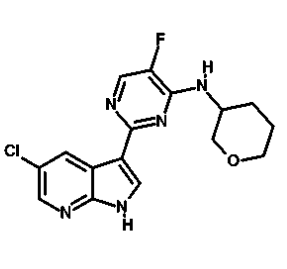
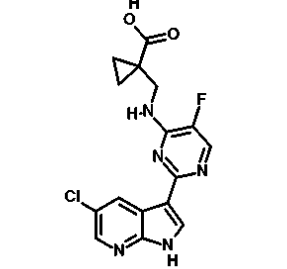
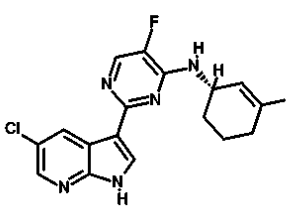
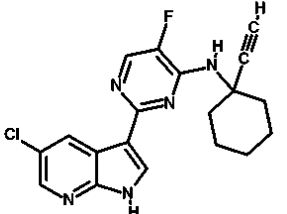
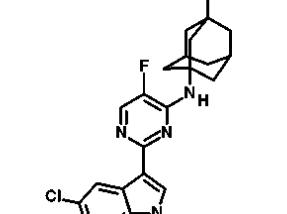
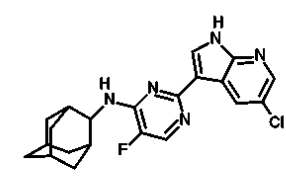
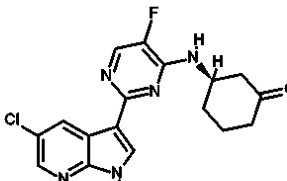
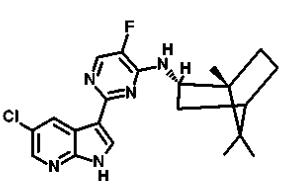
1300	1301	1302
		
1303	1304	1305
		
1306	1307	1308
		
1309	1310	1311
		

1312	1313	1314
		
1315	1316	1317
		
1318	1319	1320
		
1321	1322	1323
		

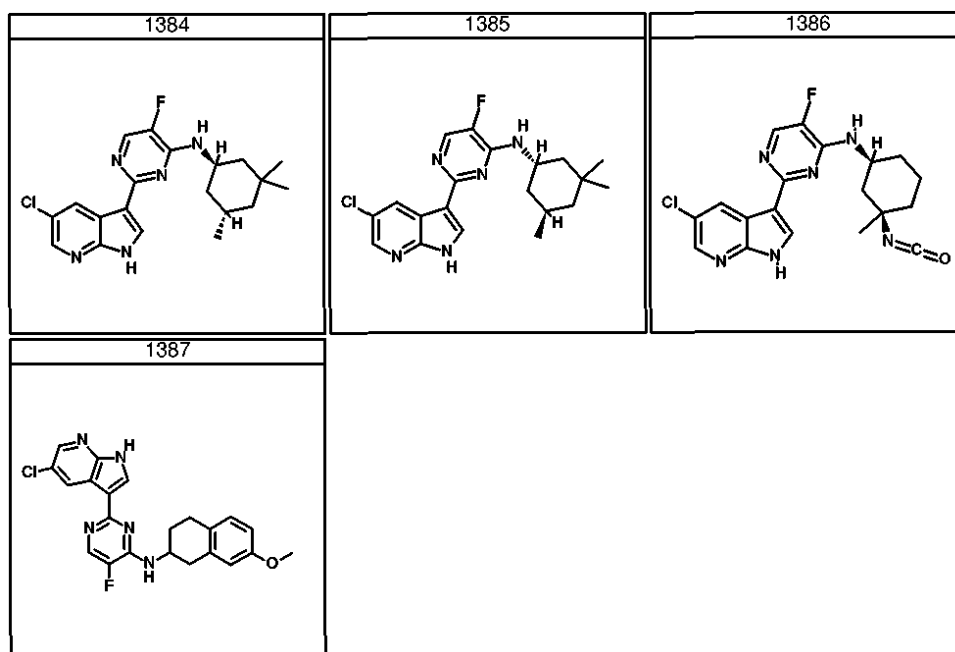
1324	1325	1326
		
1327	1328	1329
		
1330	1331	1332
		
1333	1334	1335
		

1336	1337	1338
		
1339	1340	1341
		
1342	1343	1344
		
1345	1346	1347
		

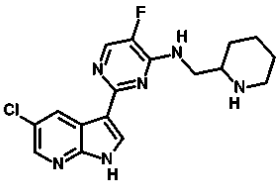
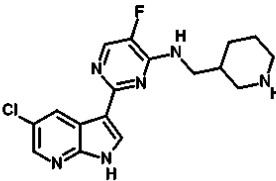
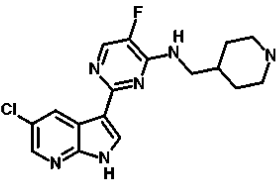
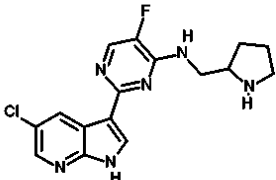
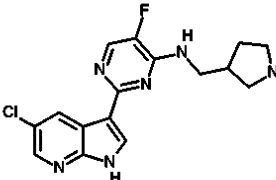
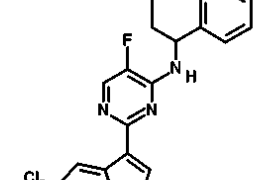
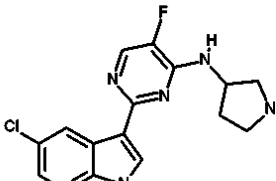
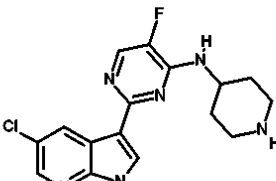
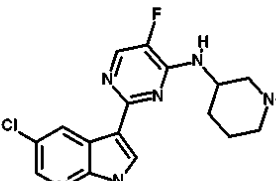
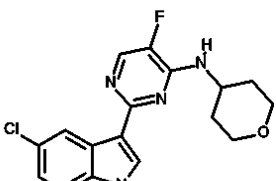
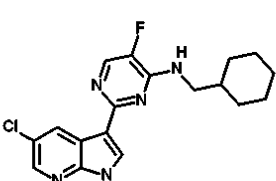
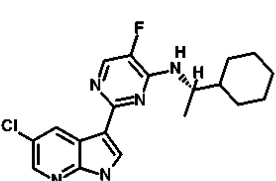
1348	1349	1350
1351	1352	1353
1354	1355	1356
1357	1358	1359

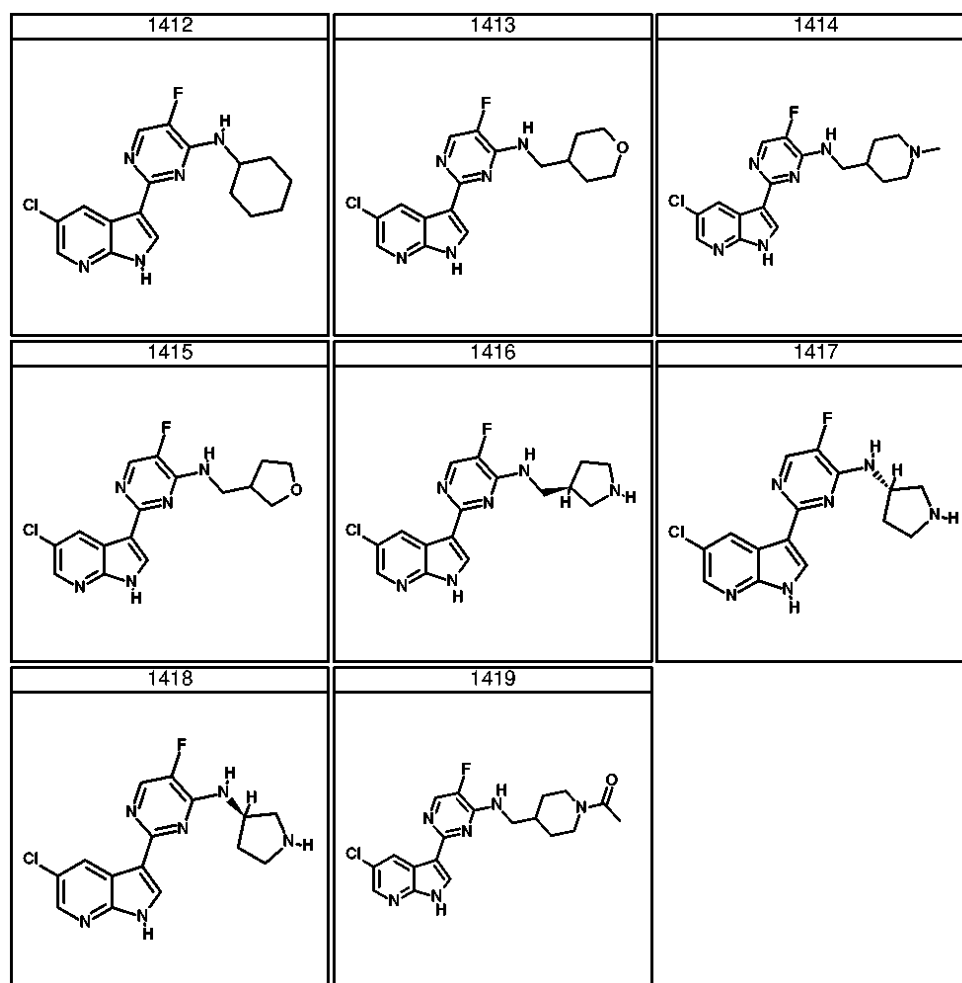
1360	1361	1362
		
1363	1364	1365
		
1366	1367	1368
		
1369	1370	1371
		

1372	1373	1374
1375	1376	1377
1378	1379	1380
1381	1382	1383



Фиг. 7

1400	1401	1402
		
1403	1404	1405
		
1406	1407	1408
		
1409	1410	1411
		



Фиг. 8



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2