

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 032577

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2019.06.28

(51) Int. Cl. C07D 239/48 (2006.01)

(21) Номер заявки

201690129

(22) Дата подачи заявки

2014.07.01

(54) ГЕТЕРОАРИЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ
SUMO-АКТИВИРУЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

(31) 61/842,097

(56) US-A1-20080051404

(32) 2013.07.02

US-A1-20120258927

(33) US

US-A1-20130150388

(43) 2016.06.30

(86) PCT/US2014/045129

(87) WO 2015/002994 2015.01.08

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

МИЛЛЕННИУМ

ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ИНК. (US)

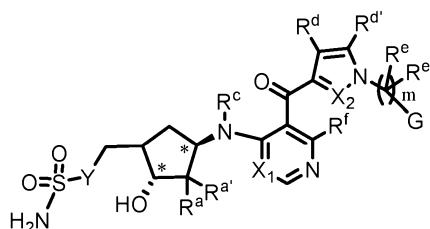
(72) Изобретатель:

Даффи Мэттью О., Инглэнд Дилан
Б., Ху Чжигэнь (US), Ито Мицухиро
(JP), Лэнгстон Стивен П., Макинтайр
Чарльз, Мизутани Хиротаке, Сюй Хе
(US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (I)



(I):

или их фармацевтически приемлемым солям, где Y, R^a, R^{a'}, R^c, R^d, R^{d'}, R^e, R^f, X₁, X₂, m и G имеют значения, описанные в настоящем документе. Изобретение также относится к фармацевтическим композициям для лечения рака у пациента, содержащим соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, где рак представляет собой рак легких, рак яичников, рак толстой кишки, рак груди или лимфому. Кроме того, изобретение раскрывает применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения рака.

B1

032577

032577
B1

Заявление о приоритете

В заявке на данное изобретение заявлен приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 61/842097, поданной 2 июля 2013 г., полное содержание которой включено в настоящий документ посредством ссылки.

Введение

Небольшой убиквитин-подобный модификатор (SUMO) является членом семейства убиквитин-подобных белков (Ubl), который ковалентно связывается с клеточными белками по типу Ub-конъюгирования (Kerscher, O., Felberbaum, R. и Hochstrasser, M. 2006. Modification of proteins by ubiquitin and ubiquitin-like proteins. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 22:159-80). Клетки млекопитающих экспрессируют три основные изоформы: SUMO1, SUMO2 и SUMO3. SUMO2 и SUMO3 имеют ~95% гомологию аминокислотных последовательностей, но лишь ~45% гомологию последовательностей с SUMO1 (Kamitani, T., Kito, K., Nguyen, H.P., Fukuda-Kamitani, T. и Yeh, E.T. 1998. Characterization of a second member of the sentrin family of ubiquitin-like proteins. *J. Biol. Chem.* 273(18):11349-53). Белки SUMO могут связываться с одним лизиновым остатком белка (моносумоилирование) или со вторым белком SUMO, который уже связан с белком, с образованием цепи SUMO (полисумоилирование). Такие цепи могут образовывать только SUMO2/3, поскольку они имеют внутренние консенсусные сайты модификации SUMO (Tatham, M.H., Jaffray, E., Vaughan, O.A., Desterro, J.M., Boning, C.H., Naismith, J.H., Hay, R.T. 2001. Polymeric chains of SUMO-2 and SUMO-3 are conjugated to protein substrates by SAE1/SAE2 and Ubc9. *J. Biol. Chem.* 276(38):35368-74). SUMO4 представляет собой изоформу, встречающуюся в клетках печени, лимфатических узлов и селезенки, но возможность связывания SUMO4 с клеточными белками неизвестна.

Все три SUMO активируются АТФ-зависимым образом SUMO-активирующим ферментом (SAE). SAE представляет собой гетеродимер, состоящий из SAE1 (субъединица 1 SUMO-активирующего фермента) и SAE2 (UBA2). SAE, как и другие E1-активирующие ферменты, использует АТФ для аденилирования С-концевого глицинового остатка SUMO. На второй стадии происходит образование промежуточного сложного тиоэфира между С-концевым глицином SUMO и цистeinовым остатком в SAE2. Затем SUMO переходит с E1 на цистeinовый остаток SUMO-конъюгирующего фермента (E2), UBC9. В отличие от каскада Ub, который содержит множество ферментов E2, Ubc9 представляет собой единственный известный конъюгирующий фермент для SUMO, который работает со всеми тремя белками SUMO. Затем белки SUMO напрямую или в сопряжении с лигазой E3 связываются с белком-мишенью за счет образования изопептидной связи с эпсилон-аминогруппой боковой цепи лизина белка-мишени. Идентифицированы несколько SUMO-лигаз E3, включая белки PIAS (ингибитор белка активированного сигнального трансдуктора и активатор белка транскрипции) и Ran-связывающий белок 2 (RanBP2), и polycomb 2 (Pc2) (Johnson, E.S. и Gupta, A.A. 2001. An E3-like factor that promotes SUMO conjugation to the yeast septins. *Cell.* 106(6):735-44; Pichler, A., Gast, A., Seeler, J.S., Dejean, A.; Melchior, F. 2002. The nucleoporin RanBP2 has SUMO1 E3 ligase activity. *Cell.* 108(1):109-20; Kagey, M.H., Melhuish, T. и Wotton, D. 2003. The polycomb protein Pc2 is a SUMO E3. *Cell.* 113(1):127-37). После присоединения к клеточным мишням SUMO модулирует функцию, субклеточную локализацию, образование комплексов и/или стабильность субстратных белков (Müller, S., Hoege, C., Pyrowolakis, G. и Jentsch, S. 2001. SUMO, ubiquitin's mysterious cousin. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2(3):202-10). Конъюгирование SUMO является обратимым за счет действия десумоилирующих ферментов, называемых SENP (Hay, R.T. 2007. SUMO-specific proteases: a twist in the tail. *Trends Cell Biol.* 17(8):370-6), а затем белки SUMO могут участвовать в дополнительных циклах конъюгирования.

SAE-инициированное конъюгирование SUMO играет главную роль в регулировании всевозможных клеточных процессов, включая регуляцию клеточного цикла, транскрипционную регуляцию, таргетирование клеточных белков, сохранение целостности генома, хромосомное расщепление и стабильность белков (Hay, R.T. 2005. SUMO: A history of modification. *Mol. Cell.* 18(1):1-12; Gill, G. 2004. SUMO and ubiquitin in the nucleus: different functions, similar mechanisms? *Genes Dev.* 18(17):2046-59). Например, конъюгирование SUMO вызывает изменения субклеточной локализации RanGAP1 посредством его таргетирования на комплекс ядерной поры (Mahajan, R., Delphin, C., Guan, T., Gerace, L. и Melchior, F. 1997. A small ubiquitin-related polypeptide involved in targeting RanGAP1 to nuclear pore complex protein RanBP2. *Cell.* 88(1):97-1070). Сумоилирование препятствует убиквитированию и, следовательно, блокирует разложение I κ B, тем самым отрицательно регулируя активацию NF- κ B (Desterro, J.M., Rodriguez, M.S., Hay, R.T. 1998. SUMO-1 modification of I κ B α inhibits NF- κ B activation. *Mol Cell.* 2(2):233-9). Описано, что сумоилирование играет важную роль в транскрипции, демонстрируя и репрессирующий, и стимулирующий эффекты. Многие модулируемые транскрипционные узлы играют важные роли при раке. Например, сумоилирование стимулирует транскрипционную активность факторов транскрипции, таких как p53 и HSF2 (Rodriguez, M.S., Desterro, J.M., Lain, S., Midgley, C.A., Lane, D.P. и Hay, R.T. 1999. SUMO-1 modification activates the transcriptional response of p53. *EMBO J.* 18(22):6455-61; Goodson, M. L., Hong, Y., Rogers, R., Matunis, M.J., Park-Sarge, O.K., Sarge, K.D. 2001. Sumo-1 modification regulates the DNA binding activity of heat shock transcription factor 2, a promyelocytic leukemia nuclear body associated transcription

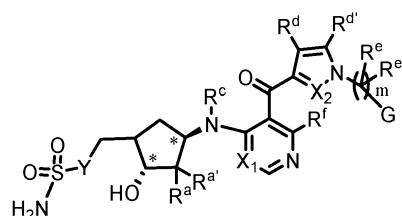
factor. *J. Biol. Chem.* 276(21):18513-8). Напротив, конъюгирование SUMO подавляет транскрипционную активность факторов транскрипции, таких как LEF (Sachdev, S., Bruhn, L., Sieber, H., Pichler, A., Melchior, F., Grosschedl, R. 2001. PIASy, a nuclear matrix-associated SUMO E3 ligase, represses LEF1 activity by sequestration into nuclear bodies. *Genes Dev.* 15(23):3088-103) и c-Myb (Bies, J., Markus, J. и Wolff, L. 2002. Covalent attachment of the SUMO-1 protein to the negative regulatory domain of the c-Myb transcription factor modifies its stability and transactivation capacity. *J. Biol. Chem.* 277(11):8999-9009). Таким образом, конъюгирование SUMO регулирует экспрессию генов и каскады, регулирующие рост, которые важны для выживания раковой клетки.

Измененная экспрессия компонентов каскада SAE описана при различных типах рака: (Moschos, S.J., Jukic, D.M., Athanassiou, C., Bhargava, R., Dacic, S., Wang, X., Kuan, S.F., Fayewicz, S.L., Galambos, C., Acquafondata, M., Dhir, R. и Becker, D. 2010. Expression analysis of Ubc9, the single small ubiquitin-like modifier (SUMO) E2 conjugating enzyme, in normal and malignant tissues. *Hum Pathol.* 41(9):1286-980); включая множественную миелому (Driscoll, J.J., Pelluru, D., Lefkimiatis, K., Fulciniti, M., Prabhala, R.H., Greipp, P.R., Barlogie, B., Tai, Y.T., Anderson, K.C., Shaughnessy, J.D. Jr., Annunziata, C.M. и Munshi, N.C., 2010. The sumoylation pathway is dysregulated in multiple myeloma and is associated with adverse patient outcome. *Blood.* 115(14):2827-34) и рак молочной железы (Chen, S.F., Gong, C., Luo, M., Yao, H.R., Zeng, Y.J. и Su, F.X. 2011. Ubc9 expression predicts chemoresistance in breast cancer. *Chin. J. Cancer.* 30(9):638-44). Кроме того, в доклинических исследованиях было показано, что Myc-индуцированные типы рака могут быть особенно восприимчивы к ингибированию SAE (Kessler, J.D., Kahle, K.T., Sun, T., Meerbrey, K.L., Schlabach, M.R., Schmitt, E.M., Skinner, S.O., Xu, Q., Li, M.Z., Hartman, Z.C., Rao, M., Yu, P., Dominguez-Vidana, R., Liang, A.C., Solimini, N.L., Bernardi, R.J., Yu, B., Hsu, T., Golding, I., Luo, J., Osborne, C.K., Creighton, C.J., Hilsenbeck, S.G., Schiff, R., Shaw, C.A., Elledge, S.J. и Westbrook, T.F. 2012. A SUMOylation-dependent transcriptional subprogram is required for Myc-driven tumorigenesis. *Science.* 335(6066):348-53). Поскольку конъюгирование SUMO обеспечивает регуляцию важнейших клеточных функций, которые участвуют в росте и выживании клеток опухоли, то целенаправленное воздействие на SAE представляет собой один из подходов к лечению пролиферативных расстройств, таких как рак.

Ингибиторы SAE также могут быть пригодны для лечения других заболеваний и патологических состояний, не связанных с онкологией. Например, SUMO модифицирует белки, которые играют важные роли в нейродегенеративных заболеваниях (Steffan, J.S., Agrawal, N., Pallos, J., Rockabrand, E., Trotman, L.C., Slepko, N., Illes, K., Lukacsovich, T., Zhu, Y.Z., Cattaneo, E., Pandolfi, P.P., Thompson, L.M., Marsh, J.L. 2004. SUMO modification of Huntington and Huntington's disease pathology. *Science.* 304(5667):100-4); Dorval, V. и Fraser, P.E. 2006. Small ubiquitin-like modifier (SUMO) modification of natively unfolded proteins tau and alpha-synuclein. *J. Biol. Chem.* 281(15):9919-24; Ballatore, C., Lee, V.M. и Trojanowski, J.Q. 2007. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nat. Rev. Neurosci.* 8(9):663-72). Описано также, что сомуилирование играет важную роль в патогенных вирусных инфекциях, воспалении и сердечной функции (Lee, H.R., Kim, D.J., Lee, J.M., Choi, C.Y., Ahn, B.Y., Hayward, G.S. и Ahn, J.H. 2004. Ability of the human cytomegalovirus IE1 protein to modulate sumoylation of PML correlates with its functional activities in transcriptional regulation and infectivity in cultured fibroblast cells. *J. Virol.* 78(12):6527-42; Liu, B. и Shuai, K., 2009. Summon SUMO to wrestle with inflammation. *Mol. Cell.* 35(6):731-2; Wang, J. и Schwartz, R.J. 2010. Sumoylation and regulation of cardiac gene expression. *Circ. Res.* 107(1):19-29).

Следовательно, будет целесообразно представить новые ингибиторы SAE, обладающие хорошими терапевтическими свойствами, особенно для лечения пролиферативных, воспалительных, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных расстройств.

В настоящем изобретении представлены соединения, которые представляют собой ингибиторы SAE и, следовательно, пригодны для лечения пролиферативных, воспалительных, сердечно-сосудистых и нейродегенеративных расстройств. Соединения согласно настоящему описанию представлены формулой (I)



(I);

или их фармацевтически приемлемая соль,

где стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию;

Y представляет собой -O-, -CH₂-, -N(H)-;

R^a представляет собой водород, фтор, -NH₂ или -OH;

R^{a'} представляет собой водород или фтор;

при условии что, если R^a представляет собой -NH₂ или -OH, R^{a'} представляет собой водород;

R^c представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

X₁ представляет собой C(H), C(F) или N;

X₂ представляет собой C(R^d) или N;

каждый R^d независимо представляет собой водород, галоген, циано, необязательно замещенную C₁₋₄алифатическую или C₁₋₄фторалифатическую группу;

R^{d'} представляет собой водород, галоген, циано, необязательно замещенную C₁₋₄алифатическую, C₁₋₄фторалифатическую группу или -T₂-R³;

T₂ представляет собой C₁₋₂-алкиленовую цепь, необязательно замещенную 1-3 независимыми заместителями R^{3c};

R³ представляет собой -CN, -NO₂, -N(R^{3a})₂, -OR^{3a}, -C(O)R^{3b}, -C(O)OR^{3a}, -C(O)N(R^{3a})₂ или -S(O)₂N(R^{3a})₂;

каждый R^{3a} независимо представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

R^{3b} представляет собой C₁₋₄алкил;

каждый R^{3c} независимо представляет собой C₁₋₄алкил;

R^e представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

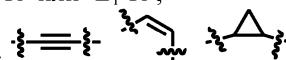
R^{e'} представляет собой водород или C₁₋₄алкил или

R^e вместе с R^{e'} образует 3-6-членное необязательно замещенное циклоалифатическое кольцо;

m равен 0-2;

R^f представляет собой водород, хлор или C₁₋₄алкил;

G представляет собой R¹ или -L₁-R¹;



L₁ представляет собой , , , -C(O)- или -SO₂-;

при условии что, если L₁ представляет собой -SO₂-, m равен нулю;

R¹ представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆алифатической, 7-10-членной циклоалифатической группы, 4-10-членного гетероциклила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, при этом R¹ необязательно замещен п заместителями R²;

каждый R² независимо представляет собой -R^{2a}, -T₁-R^{2d}, -T₁-R^{2a} или -V₁-T₁-R^{2d};

n равен 1-5;

каждый R^{2a} независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -R^{2c}, N(R^{2b})₂, -OR^{2b}, -SR^{2c}, -S(O)R^{2c}, -S(O)₂R^{2c}, -C(O)R^{2b}, -C(O)OR^{2b}, -C(O)N(R^{2b})₂, -S(O)₂N(R^{2b})₂, -OC(O)N(R^{2b})₂, -N(R^{2c})C(O)R^{2b}, -N(R^{2c})SO₂R^{2c}, -N(R^{2c})C(O)OR^{2b}, -N(R^{2c})C(O)N(R^{2b})₂, -N(R^{2c})SO₂N(R^{2b})₂ или Si(R^{2c})₃ или необязательно замещенную C₁₋₆алифатическую или C₁₋₆галогеналифатическую группу;

каждый R^{2b} независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆алифатической, C₁₋₆галогеналифатической, 7-10-членной циклоалифатической группы, 4-10-членного гетероциклила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или R^{2b} в двух случаях, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

каждый R^{2c} независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆алифатической, C₁₋₆галогеналифатической, 7-10-членной циклоалифатической группы, 4-10-членного гетероциклила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^{2d} независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из 3-10-членной циклоалифатической группы, 4-10-членного гетероциклила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^{2e} независимо представляет собой водород или необязательно замещенную C₁₋₆алифатическую группу;

каждый V₁ независимо представляет собой -N(R^{2e})-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R^{2e})-, -S(O)N(R^{2e})-, -OC(O)N(R^{2e})-, -N(R^{2e})C(O)-, -N(R^{2e})SO₂-, -N(R^{2e})C(O)O-, -N(R^{2e})C(O)N(R^{2e})-, -N(R^{2e})SO₂N(R^{2e})-, -OC(O)- или -C(O)N(R^{2e})-O-;

T₁ представляет собой необязательно замещенную C₁₋₆алкиленовую цепь, где указанная алкиленовая цепь необязательно прервана фрагментом -N(R⁴)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)O-,

$-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})-$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{SO}_2-$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{O}-$, $\text{N}(\text{R}^4)\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{N}(\text{R}^4)\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^4)-$, $-\text{OC}(\text{O})-$ или $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^4)\text{O}-$; или T_1 или его часть необязательно образует часть необязательно замещенного 3-7-членного циклоалифатического или гетероциклического кольца, где R^4 представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

алифатическая группа представляет собой линейную, разветвленную или циклическую алкильную, алкенильную или алкинильную группу;

циклоалифатическая группа представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную циклическую алифатическую кольцевую систему;

гетероциклическая группа представляет собой устойчивый моноциклический или бициклический гетероциклический фрагмент, который является насыщенным или частично ненасыщенным;

в каждом случае "необязательно замещенный" один или несколько необязательных заместителей независимо выбирают из галогена, $-\text{NO}_2$, $-\text{CN}$, $-\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{R}^+)=\text{C}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}^+$, $-\text{OR}^+$, $-\text{SR}^\circ$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{SO}_3\text{R}^+$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{S})\text{R}^+$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{NR}^+\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\text{=NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\text{=NR}^+)-\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^+\text{CO}_2\text{R}^+$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{R}^\circ$, $-\text{NR}^+\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{O}-\text{CO}_2\text{R}^+$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{S})\text{R}^\circ$, $-\text{CO}_2\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(\text{R}^+)_2$, $-\text{N}(\text{R}^+)\text{C}(\text{=NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{=NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{=NR}^+)-\text{OR}^+$, $-\text{N}(\text{R}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{=NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)-\text{OR}^+$, $-\text{C}(\text{R}^\circ)=\text{N}-\text{OR}^+$, $-\text{P}(\text{O})(\text{R}^+)_2$, $-\text{P}(\text{O})(\text{OR}^+)_2$, $-\text{O}-\text{P}(\text{O})-\text{OR}^+$, и $-\text{P}(\text{O})(\text{NR}^+)-\text{N}(\text{R}^+)_2$, где

R^+ независимо представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую, или C_{3-6} циклоалифатическую группу или два независимых случая R^+ вместе с их промежуточным атомом(ами) образуют 5-7-членное циклоалифатическое кольцо;

каждый R° представляет собой C_{1-6} алифатическую или C_{3-6} циклоалифатическую группу;

и дополнительно включают $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{C}(\text{R}^*)_2$, $=\text{N}-\text{N}(\text{R}^*)_2$, $=\text{N}-\text{OR}^*$, $=\text{N}-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^*$, $=\text{N}-\text{NHCO}_2\text{R}^\circ$, $=\text{N}-\text{NHSO}_2\text{R}^\circ$ или $=\text{N}-\text{R}^*$, где R° определен выше и каждый R^* независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы; и

необязательные заместители у атома азота неароматического гетероциклического кольца включают также $-\text{R}^+$, $-\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{R}^+$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{R}^+)_2$, $-\text{C}(\text{=NH})-\text{N}(\text{R}^+)_2$ или $-\text{N}(\text{R}^+)\text{S}(\text{O})_2\text{R}^+$; где каждый R^+ определен выше.

В предпочтительном варианте Y представляет собой $-\text{O}-$.

В более предпочтительном варианте X_1 представляет собой N .

В наиболее предпочтительном варианте t равно 1 или 2; R° представляет собой водород, метил или этил и R^e представляет собой водород.

Подробное описание сущности изобретения

Соединения согласно настоящему описанию включают соединения, описанные в общем выше формулой (I), и дополнительно иллюстрированы классами, подклассами и видами, описанными в настоящем документе. Следует понимать, что некоторые подмножества, описанные для каждой переменной в настоящем документе, могут быть также использованы для любых структурных подмножеств. При использовании в настоящем документе следует применять следующие определения, если не указано иное.

Как описано в настоящем документе, соединения согласно настоящему описанию могут быть необязательно замещены одним или более заместителями, такими как описаны в общем выше или представлены на примерах отдельных классов, подклассов и видов, описанных в настоящем документе. Следует понимать, что выражение "необязательно замещенный" использовано взаимозаменяемо с выражением "замещенный или незамещенный". В общем, термин "замещенный", вместе с предшествующим термином "необязательно" или без него, означает, что водородный радикал указанного фрагмента замещен радикалом определенного заместителя, при условии, что такое замещение дает устойчивое или химически возможное соединение. Термин "замещаемый", при использовании в отношении указанного атома, означает, что к этому атому присоединен водородный радикал и этот атом водорода может быть замещен радикалом подходящего заместителя. Если не указано иное, то "необязательно замещенная" группа может иметь заместитель в каждом замещаемом положении этой группы, и, если в любой данной структуре может быть замещено более одного положения более чем одним заместителем, выбранным из указанной группы, этот заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении. Комбинации заместителей, предполагаемых настоящим описанием, например, являются такими, которые приводят к образованию устойчивых или химически возможных соединений.

Устойчивое соединение или химически возможное соединение является таким, в котором химическая структура существенно не меняется при хранении при температуре от около -80 до около 40°C , в отсутствие влаги или других химически активных условий по меньшей мере в течение недели, или соединением, сохраняющим свою целостность достаточно долго, чтобы быть пригодным для терапевтического или профилактического введения пациенту.

Выражение "один или более заместителей", используемое в настоящем документе, относится к количеству заместителей, которое равно от одного до максимально возможного количества заместителей на основании количества доступных центров связывания, при условии удовлетворения представленных выше условий устойчивости и химической возможности.

При использовании в настоящем документе термин "независимо выбранные" означает, что могут быть выбраны одинаковые или различные значения для нескольких случаев данной переменной в одном соединении.

При использовании в настоящем документе "3-7-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ароматическое моноциклическое кольцо, имеющее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или 8-10-членная частично ненасыщенная или ароматическая бициклическая кольцевая система, имеющая 0-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы" включает циклоалифатические, гетероциклические, арильные и гетероарильные кольца.

При использовании в настоящем документе термин "ароматический" включает арильные и гетероарильные группы, описанные, в общем, ниже и в контексте настоящего документа.

Термин "алифатический" или "алифатическая группа" в контексте настоящего документа означает необязательно замещенный линейный или разветвленный C_{1-12} углеводород или циклический C_{1-12} углеводород, который является полностью насыщенным или который содержит одну или несколько единиц ненасыщенности, но не является ароматическим (также упомянут в настоящем документе как "карбоцикл", "циклоалифатический", "циклоалкил" или "циклоалкенил"). Например, подходящие алифатические группы включают необязательно замещенные линейные, разветвленные или циклические алкильные, алкенильные или алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкенил)алкенил. Если не указано иное, в различных вариантах реализации алифатические группы имеют 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2 атома углерода.

Термин "алкил", используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, относится к необязательно замещенной линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3 или 1-2 атома углерода.

Термин "алкенил", используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, относится к необязательно замещенной линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей по меньшей мере одну двойную связь и имеющей 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3 атома углерода.

Термин "алкинил", используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, относится к необязательно замещенной линейной или разветвленной углеводородной группе, имеющей по меньшей мере одну тройную связь и имеющей 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-5, 2-4 или 2-3 атома углерода.

Термин "циклоалифатический", "карбоцикл", "карбоциклик", "карбоцикло" или "карбоциклический", используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, относится к необязательно замещенной насыщенной или частично ненасыщенной циклической алифатической кольцевой системе, имеющей от 3 до около 14 кольцевых атомов углерода. В некоторых вариантах реализации циклоалифатическая группа представляет собой необязательно замещенный моноциклический углеводород, имеющий 3-8 или 3-6 кольцевых атомов углерода. Циклоалифатические группы включают, без ограничения, необязательно замещенный циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил, циклогептенил, циклооктил, циклооктенил или циклооктадиенил. Термины "циклоалифатический", "карбоцикл", "карбоциклик", "карбоцикло" или "карбоциклический" также включают необязательно замещенные мостиковые или конденсированные бициклические кольца, имеющие 6-12, 6-10 или 6-8 кольцевых атомов углерода, где любое отдельное кольцо в бициклической системе имеет 3-8 кольцевых атомов углерода.

Термин "циклоалкил" относится к необязательно замещенной насыщенной кольцевой системе, имеющей от около 3 до около 10 кольцевых атомов углерода. Примеры моноциклических циклоалкильных колец включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

Термин "циклоалкенил" относится к необязательно замещенной неароматической моноциклической или полициклической кольцевой системе, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь и имеющей от около 3 до около 10 атомов углерода. Примеры моноциклических циклоалкенильных колец включают циклопентил, циклогексенил и циклогептенил.

Термины "галогеналифатический", "галогеналкил", "галогеналкенил" и "галогеналкокси" относятся к алифатической, алкильной, алкенильной или алcoxигруппе, в зависимости от обстоятельств, которая замещена одним или более атомами галогена. При использовании в настоящем документе термин "галоген" или "гало" означает F, Cl, Br или I. Термин "фторалифатический" относится к галогеналифатическим группам, в которых галоген представляет собой фтор, включая перфторированные алифатические группы. Примеры фторалифатических групп включают, без ограничения, фторметил, дифторметил, трифторметил, 2-фторэтил, 2,2,2-трифторэтил, 1,1,2-трифторэтил, 1,2,2-трифторэтил и пентафторэтил.

Термин "гетероатом" относится к одному или более атомам кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любые окисленные формы атомов азота, серы, фосфора или кремния; кватернизованную форму любого основного атома азота или замещаемый атом азота гетероциклического кольца, например, N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

Термины "арил" и "ар-", используемые отдельно или как часть более крупного фрагмента, например "аралкил", "аралкокси" или "арилоксиалкил", относятся к необязательно замещенному C_{6-14} ароматическому углеводородному фрагменту, содержащему от одного до трех ароматических колец.

По меньшей мере в одном варианте реализации арильная группа представляет собой C_{6-10} арильную группу. Арильные группы включают, без ограничения, необязательно замещенный фенил, нафтил или антрацин. Термины "арил" и "ар-" в контексте настоящего документа включают также группы, в которых арильное кольцо конденсировано с одним или более циклоалифатическими кольцами с образованием необязательно замещенной циклической структуры, такой как тетрагидронафтильное, инденильное или инданильное кольцо. Термин "арил" может быть использован взаимозаменяемо с терминами "арильная группа", "арильное кольцо" и "ароматическое кольцо".

"Аралкильная" или "арилалкильная" группа содержит арильную группу, ковалентно присоединенную к алкильной группе, каждая из которых независимо необязательно замещена. По меньшей мере в одном варианте реализации аралкильная группа представляет собой C_{6-10} арил C_{1-6} алкил, включая, без ограничения, бензил, фенетил и нафтилметил.

Термины "гетероарил" и "гетероар-", используемые отдельно или как часть более крупного фрагмента, например "гетероаралкил" или "гетероаралкокси", относятся к группам, имеющим 5-14 кольцевых атомов, например 5, 6, 9 или 10 кольцевых атомов; имеющим 6, 10 и 14 π -электронов в циклической структуре и имеющим, помимо атомов углерода, от одного до пяти гетероатомов. Гетероарильная группа может быть моно-, би-, три- или полициклической, например моно-, би- или трициклической, например моно- или бициклической. В контексте "гетероарильных" структур термин "гетероатом" относится к атому азота, кислорода или серы и включает любые окисленные формы атома азота или серы и любые кватернизованные формы основного атома азота. Например, атом азота гетероарила может быть основным атомом азота и может быть также необязательно окисленным до соответствующего N-оксида. Если гетероарил замещен гидроксигруппой, он включает также его соответствующий таутомер. Термины "гетероарил" и "гетероар-" в контексте настоящего документа включают также группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклоалифатическими кольцами. Неограничивающие примеры гетероарильных групп включают тиенил, фуанил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил, птеридинил, индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуанил, дibenзофуанил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4Н-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-3(4Н)-он. Термин "гетероарил" может быть использован взаимозаменяемо с терминами "гетероарильное кольцо", "гетероарильная группа" или "гетероароматический", и любой из указанных терминов включает кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин "гетероаралкил" относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, в которой алкильная и гетероарильная части независимо необязательно замещены.

В контексте настоящего документа термины "гетероцикл", "гетероциклил", "гетероциклический радикал" и "гетероциклическое кольцо" использованы взаимозаменяемо и относятся к устойчивому 3-8-членному моноциклическому или 7-10-членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является насыщенным или частично ненасыщенным и имеет, помимо атомов углерода, один или более, например от одного до четырех, гетероатомов, как определено выше. При использовании в отношении кольцевого атома гетероцикла термин "азот" включает замещенный атом азота. В качестве примера в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, имеющем 0-3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы или азота, азот может представлять собой N (как в 3,4-дигидро-2Н-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR⁺ (как в N-замещенном пирролидиниле).

Гетероциклическое кольцо может быть присоединено к боковой группе у любого гетероатома или атома углерода с образованием устойчивой структуры, и любой из кольцевых атомов может быть необязательно замещен. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, без ограничения, тетрагидрофуанил, тетрагидротиенил, пиперидинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил и тиаморфолинил. Гетероциклическая группа может быть моно-, би-, три- или полициклической, например моно-, би- или трициклической, например моно- или бициклической. Термин "гетероциклический радикал" относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, где алкильная и гетероциклическая части независимо являются необязательно замещенными. Кроме того, гетероциклическое кольцо также включает группы, в которых гетероциклическое кольцо конденсировано с одним или более арильными кольцами.

При использовании в настоящем документе термин "частично ненасыщенный" относится к кольцевому фрагменту, который содержит по меньшей мере одну двойную или тройную связь между кольцевыми атомами. Термин "частично ненасыщенный" включает кольца, имеющие несколько центров ненасыщенности, но не включает ароматические (например, арильные или гетероарильные) фрагменты, как определено в настоящем документе.

Термин "алкилен" относится к двухвалентной алкильной группе. "Алкиленовая цепь" представляет собой полиметиленовую группу, т.е. -(CH₂)_n-, где n представляет собой положительное целое число, та-

кое как от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Необязательно замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более метиленовых атомов водорода необязательно замещены заместителем. Подходящие заместители включают те, которые описаны ниже для замещенной алифатической группы, и также включают те, которые описаны в контексте настоящего документа. Следует понимать, что два заместителя алкиленовой группы могут вместе образовывать кольцевую систему. В некоторых вариантах реализации два заместителя могут вместе образовывать 3-7-членное кольцо. Заместители могут быть у одного или у разных атомов.

Алкиленовая цепь также может быть необязательно прервана функциональной группой. Алкиленовая цепь является "прерванной" функциональной группой, если внутреннее метиленовое звено прервано функциональной группой. Примеры подходящих "прерывающих функциональных групп" описаны в контексте настоящего документа и в формуле изобретения и включают двойные и/или тройные связи между атомами углерода в алкиленовой цепи.

Для большей наглядности, все двухвалентные группы, описанные в настоящем документе, включая, например, алкиленовые цепи-линкеры, описанные выше, следует читать слева направо, с соответствующим чтением слева направо формулы или структуры, в которых возникает эта переменная. Если двухвалентная группа, такая как X_1 , представляет собой часть ароматической системы, такой как арильная или гетероарильная группа, то ароматичность сохраняется, а отдельный элемент двухвалентной группы может быть описан индивидуально как X_1 , $-X_1-$ или $=X_1-$; например, если X_1 представляет собой N, он может быть описан как N, $-N-$ или $=N-$.

Арильная (включая аралкильную, аралкокси, арилоксиалкильную и т.п.) или гетероарильная (включая гетероаралкильную и гетероарилалкокси и т.п.) группа может содержать один или более заместителей и, следовательно, может быть "необязательно замещенной". Помимо заместителей, описанных выше и в контексте настоящего документа, подходящие заместители у насыщенного атома углерода арильной или гетероарильной группы включают также и обычно выбраны из -галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-R^+$, $-C(R^+)=C(R^+)_2$, $-C\equiv C-R^+$, $-OR^+$, $-SR^+$, $-S(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_3R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^+$, $-NR^+C(S)R^+$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+C(S)N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-R^+$, $-NR^+CO_2R^+$, $-NR^+SO_2R^+$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^+$, $-O-CO_2R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(S)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)-OR^+$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^+$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^+$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)-OR^+$, $-C(R^+)=N-OR^+$, $-P(O)(R^+)_2$, $-P(O)(OR^+)_2$, $-O-P(O)-OR^+$ и $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, где R^+ независимо представляет собой водород или необязательно замещенную алифатическую, арильную, гетероарильную, циклоалифатическую или гетероциклическую группу или два независимых случая R^+ вместе с их промежуточным атомом(ами) образуют необязательно замещенное 5-7-членное арильное, гетероарильное, циклоалифатическое или гетероциклическое кольцо. Каждый R^+ представляет собой необязательно замещенную алифатическую, арильную, гетероарильную, циклоалифатическую или гетероциклическую группу.

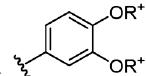
Алифатическая или гетероалифатическая группа, или неароматическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо может содержать один или более заместителей и, следовательно, может быть "необязательно замещенным". Если иное не указано выше и в настоящем описании, то подходящие заместители у насыщенного атома углерода алифатической или гетероалифатической группы, или неароматического карбоциклического или гетероциклического кольца выбраны из тех, которые перечислены выше для насыщенного атома углерода арильной или гетероарильной группы, и дополнительно включают следующие: $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^*$, $=N-NHSO_2R^*$ или $=N-R^*$, где R^* определен выше, и каждый R^* независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы.

Помимо заместителей, определенных выше и в настоящем документе, необязательные заместители у атома азота неароматического гетероциклического кольца включают также и обычно выбраны из $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ или $-N(R^+)S(O)R^+$; где каждый R^+ определен выше. Кольцевой атом азота гетероарильного или неароматического гетероциклического кольца также может быть окислен с образованием соответствующего N-гидроксидного или N-оксидного соединения. Неограничивающим примером такого гетероарила, имеющего окисленный кольцевой атом азота, является N-оксидопиридила.

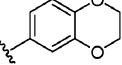
Как подробно описано выше, в некоторых вариантах реализации два независимых случая R^+ (или любых других переменных, определенных в настоящем описании и формуле изобретения таким же образом) вместе с их промежуточным атомом(ами) образуют моноциклическое или бициклическое кольцо, выбранное из 3-13 членного циклоалифатической группы, 3-12-членного гетероциклила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, 6-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

Примеры колец, которые образуются, если два независимых случая R^+ (или любых других переменных, определенных в настоящем описании и формуле изобретения таким же образом) взяты вместе с их промежуточным атомом(ами) включают, но не ограничиваясь ими, следующие: а) два независимых случая R^+ (или любых других переменных, определенных в настоящем описании или формуле изобрете-

ния таким же образом), которые связаны с одним и тем же атомом и вместе с этим атомом образуют кольцо, например $N(R^+)_2$, где оба случая R^+ вместе с атомом азота образуют пиперидин-1-ильную, пиперазин-1-ильную или морфолин-4-ильную группу; и б) два независимых случая R^+ (или любых других переменных, определенных в настоящем описании или формуле изобретения таким же образом), которые связаны с разными атомами и вместе с обоими этими атомами образуют кольцо, например, где фенильная группа замещена двумя группами OR^+



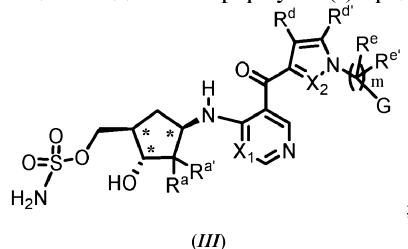
фенильная группа замещена двумя группами OR^+ , эти два R^+ вместе с атомами кислорода, с



которыми они связаны, образуют конденсированное 6-членное кислородсодержащее кольцо

Следует понимать, что могут быть образованы многочисленные другие кольца (например, спиро и мостиковые кольца), если два независимых случая R^+ (или любых других переменных, определенных в настоящем описании или формуле изобретения таким же образом) взяты с их промежуточным атомом(ами), и что примеры, подробно описанные выше, не следует считать ограничивающими.

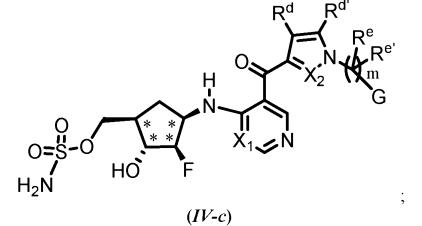
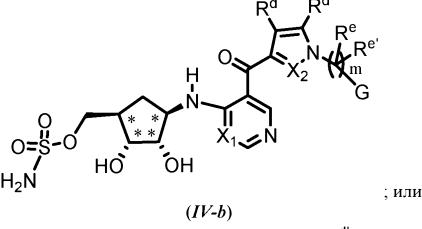
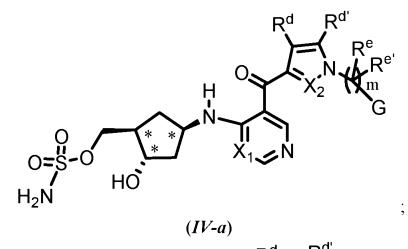
В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) представлены формулой (III)



или их фармацевтически приемлемые соли,

где R^a , R^a' , X_1 , X_2 , R^d , R^d' , R^e , R^e' , m и G имеют значения, описанные в настоящем документе.

В некоторых вариантах реализации соединения формулы (I) представлены формулой (IV-a), (IV-b) или (IV-c):



или их фармацевтически приемлемые соли;

где X_1 , X_2 , R^d , R^d' , R^e , R^e' , m и G имеют значения, описанные в настоящем документе.

Следующие значения описаны для всех формул (I)-(III), (IV-a), (IV-b) или (IV-c). В предпочтительном варианте X_1 представляет собой N; X_2 представляет собой N и m равен 1 или 2.

В предпочтительном варианте X_1 представляет собой N; X_2 представляет собой $C(R^d)$ и m равен 1 или 2.

В предпочтительном варианте m равен 1.

В предпочтительном варианте R^e представляет собой водород, метил или этил и R^e' представляет собой водород.

В предпочтительном варианте R^e представляет собой водород.

В предпочтительном варианте R^d представляет собой водород, хлор, бром, фтор, метил, этил или трифторметил.

В предпочтительном варианте R^d представляет собой водород или метил. В предпочтительном варианте G представляет собой R^1 .

В предпочтительном варианте R^1 представляет собой 7-10-членную циклоалифатическую группу, 4-10-членный гетероциклик, имеющий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил, имеющий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где R^1 является незамещенным или замещенным п заместителями R^2 .

В предпочтительном варианте R^1 представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, фенил, нафтил, пиридинил, пиридинил, пиридазинил, пиридазинил, пиразинил, триазинил, индолизинил, имидазопиридинил, индолил, изоиндолил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, бензотиенил, бензофуранил, бензоксазолил, бензодиоксогидрофуранил, 4Н-фуро[3,2b]пирролил, пиразолопиридинил, пуринил, хинолил, изохинолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидронафтиридинил, тетрагидроизохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, птеридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропирианил, дигидропирианил, тетрагидротиенил, инданил, тетрагидроиндазолил, пирролидинил, пирролидонил, пиперидинил, пирролинил, декагидрохинолинил, оксазодинил, пиперазинил, диоксанил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил, тиоморфолинил, хинуклидинил, фенантридинил, тетрагидронафтил, оксодигидропиридинил, индолинил, бензодиоксанил, хроманил, оксетанил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, бициклогептанил, азабициклооктанил, оксабициклооктанил, бициклоононил, бициклооктанил или адамантанил, где R^1 является незамещенным или замещенным p заместителями R^2 .

В предпочтительном варианте R^1 представляет собой фуранил, тиенил, фенил, нафтил, пиридинил, бензотиенил, бензофуранил, циклогексил или циклогексенил, где R^1 является незамещенным или замещенным п заместителями R^2 .

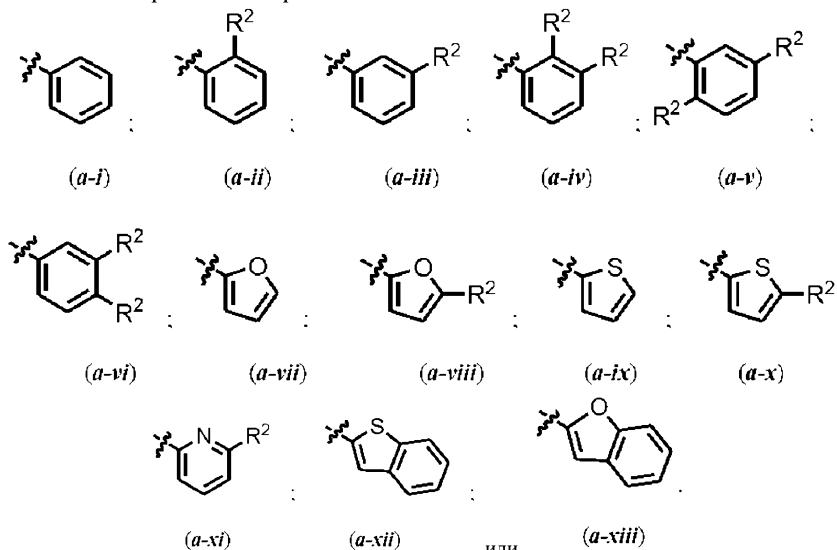
В предпочтительном варианте R^1 необязательно замещен 1-3 заместителями R^2 , где каждый R^2 независимо представляет собой $-R^{2a}$ или T_1-R^{2a} .

В предпочтительном варианте каждый R^2 независимо представляет собой галоген, $-R^{2c}$, $-N(R^{2b})_2$, $-OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, C_{1-6} алифатическую или C_{1-6} фторалифатическую группу и каждый R^{2b} независимо представляет собой C_{1-6} алифатическую или C_{1-6} фторалифатическую группу.

В предпочтительном варианте R^1 необязательно замещен 1-2 заместителями R^2 , где каждый R^2 независимо представляет собой хлор, бром, фтор, йод, метил, этил, пропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, трет-бутокси, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, трифторметилтио, диметиламино, диэтиламино, этин, циклопропил или фенил.

В предпочтительном варианте каждый R^2 независимо представляет собой хлор, бром, фтор, йод, метил, этил, дифторметокси, трифторметокси, этин, циклопропил или фенил.

В предпочтительном варианте R^1 представляет собой:



В предпочтительном варианте R¹ представляет собой (а-и), (а-iii), (а-iv), (а-v), (а-viii) или (а-xi).

В предпочтительном варианте R¹ представляет собой (a-I), (a-II), (a-IV), (a-V), (a-VIII) или (a-XI). В предпочтительном варианте R² независимо представляет собой хлор, бром, йод или метил.

Соединения в таблице также могут быть идентифицированы по следующим химическим названиям.

Соединение	Название
I-1	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[(3-бромфенил)сульфонил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-2	[(1S,2S,4R)-4-[(5-{{1-[(3-бромбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино)-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-3	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-{{6-(трифторметил)пиридин-2-ил}метил}-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-4	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{5-{{1-{{2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)этил}-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-5	[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{1-[(3,6-дигидро-2H-пиран-4-илметил)-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-6	[(1S,2S,4R)-4-[(5-{{1-[(3-бромбензил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино)-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-7	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[(3-(трифторметил)бензил)-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат

I-8	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({1-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-9	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{[5-({1-[(1R,2R)-(2-фенилцикlopропил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{[5-({1-[(1S,2S)-(2-фенилцикlopропил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-10	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({1-[(1R)-1-(3-этинилфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({1-[(1S)-1-(3-этинилфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-11	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(3-бромбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-12	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({1-[4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бут-2-ин-1-ил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-13	{(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-[(5-{{1-(3-йодбензил)-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-14	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(4-фтор-3-метилбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-15	{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{1-(3-бромбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-16	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{{1-(2,3,6-трифторметилбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-17	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(1-бензофуран-2-илметил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-18	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{3-({1-[3-(трифторметокси)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-19	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{5-({1-[2-оксо-2-(пирролидин-1-

	ил)этил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-20	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-21	[(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-22	[(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-(2-фтор-3-метилбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-23	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4- {[5-({1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-24	[(1R,2R,3R,4R)-4- {[5-({1-(5-бром-2-фурил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-25	[(1R,2R,3S,4R)-4- {[5-({1-(3-цианобензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-26	[(1R,2R,3R,4R)-4- {[5-({1-(4,4-диметилпент-2-ин-1-ил)-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-27	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[3-(4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)проп-2-ин-1-ил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-28	[(1R,2R,3S,4R)-4- {[5-({1-(2-этоксиэтил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-29	[(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-[(5-бромпиридин-3-ил)метил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-30	[(1R,2R,3S,4R)-4- {[5-({1-(цикlopропилметил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-31	[(1R,2R,3S,4R)-4- {[5-[(1-бензил-5-метил-1Н-пиразол-3-

	ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-32	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{ 1-(2-фтор-5-метилбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-33	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{ [5-{ 1-[2-(1H-индол-3-ил)этил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-34	[(1R,2R,3S,4R)-4-{ [5-{ 1-[4-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-35	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{ 1-(2,5-дифторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-36	[(1R,2R,3R,4R)-4-{ [5-{ (5-хлор-1-{ [5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-1H-пиррол-3-ил)карбонил}пиrimидин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-37	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{ [5-{ 1-[2-(метилсульфанил)этил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-38	2-{ (1R,2S,4R)-4-[(5-{ 1-(3-бромбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}этансульфонамид
I-39	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{ [5-{ 1-[2-(трифторметокси)бензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-40	{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{ 1-(3-хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-41	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{ [5-{ (1-{ [5-(метоксиметил)-2-фурил]метил}-1H-пиррол-3-ил)карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-42	{(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-[(5-{ 1-(3-йодбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-43	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{ 1-(3-бром-4-хлорбензил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат

	ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-44	[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{(1-(3-бромbenзил)-5-фтор-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-45	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-[(1-{[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]метил}-1H-пиррол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат
I-46	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-[(1-[3-фтор-4-(трифторметил)benзил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-47	[(1R,2S,4R)-4-[(5-{(1-(4-хлорbenзил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-48	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{(1-(2-нафтилметил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат
I-49	[(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-[(1-(3-хлор-1-бензотиофеn-2-ил)метил]-1H-пиррол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-50	[(1R,2S,4R)-4-{{5-[(1-[2-хлор-5-(трифторметил)benзил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-51	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{5-[(1-[4-метилпиридин-2-ил]метил]-1H-пиразол-3-ил)карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат
I-52	[(1R,2S,4R)-4-[(3-{{1-(3-хлорbenзил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиridин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-53	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-[(1-{[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)цикlopентил}метилсульфамат
I-54	[(1R,2S,4R)-4-[(6-хлор-5-{{1-(3-хлорbenзил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-55	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-[(1-[((1S,2S)-2-метилцикlopопил)метил]-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-

	ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-({1-[((1R,2R)-2-метилцикlopропил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-56	[(1R,2R,3S,4R)-4-({3-[(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиридин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-57	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-4-[(5-{{1-(4-фтор-3-метоксибензил)-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-58	[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(3,4-дихлорбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-59	[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(4-цикlopентилбут-2-ин-1-ил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-60	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-({1-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-61	[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{5-хлор-1-(3-хлорбензил)-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-62	[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(2,4-дифторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-63	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-({1-[(2-метоксипиридин-3-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-64	[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(3-трет-бутилбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-65	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(1S)-1-(6-бромпиридин-2-ил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(1R)-1-(6-бромпиридин-2-ил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-66	[(1R,2S,4R)-4-[(5-[(1-бензил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино]-2-

	гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-67	[(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[(1-{3-[(хлорацетил)амино]бензил}-1H-пиразол-3-ил]карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-68	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[1-(3-йодбензил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил]метилсульфамат
I-69	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[2,4-бис(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-70	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-({1-[4-хлорпиридин-2-ил]метил}-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-71	[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[1-(3-бромбензил)-5-метил-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-72	[(1R,2S,4R)-4-[(5-{[1-(3-бром-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-73	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[1-{2-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил]метил}-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат
I-74	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{5-({1-[3-((R)-винилсульфинил)бензил}-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат и [(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{5-({1-[3-((S)-винилсульфинил)бензил}-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-75	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-[(5-{[1-(4-метокси-4-метилпент-2-ин-1-ил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил]метилсульфамат
I-76	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[1-(2-фенилпропан-2-ил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил]метилсульфамат
I-77	[(1R,2S,4R)-4-[(5-{[(2R)-5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил]метил}-1H-пиразол-3-ил]карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-[(5-{[(2S)-5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил]метил}-1H-пиразол-3-ил]карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат

I-78	$\{(1R,2S,4R)-4-[(3-\{[1-(3,4-дихлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил\}метилсульфамат$
I-79	$[(1R,2S,4R)-4-\{[5-\{[1-\{(1S)-1-(5-хлор-2-фурил)этил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат$ или $[(1R,2S,4R)-4-\{[5-\{[1-\{(1R)-1-(5-хлор-2-фурил)этил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат$
I-80	$[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-\{[5-\{[1-\{(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}цикlopентил]метилсульфамат$
I-81	$\{(1R,2R,3S,4R)-4-[(3-\{[1-(3-хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксицикlopентил\}метилсульфамат$
I-82	$\{(1R,2R,3S,4R)-4-\{[5-\{[1-(циклогексилметил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}-2,3-дигидроксицикlopентил\}метилсульфамат$
I-83	$[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-\{[3-\{[1-[3-(трифторметокси)бензил]-1H-пиrrол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил]амино\}цикlopентил]метилсульфамат$
I-84	$[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-\{[5-\{[1-[3-(проп-1-ин-1-ил)бензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}цикlopентил]метилсульфамат$
I-85	$\{(1R,2S,4R)-4-\{[5-\{[1-(3-этинилбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}-2-гидроксицикlopентил\}метилсульфамат$
I-86	$\{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-\{[5-\{[1-(2S)-(пент-3-ин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}цикlopентил\}метилсульфамат$ или $\{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-\{[5-\{[1-(2R)-(пент-3-ин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}цикlopентил\}метилсульфамат$
I-87	$[(1R,2R,3R,4R)-4-\{[5-\{[5-(дифторметил)-2-фурил]метил]-1H-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино)-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат$
I-88	$\{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-\{[5-\{[1-(2,4,6-трифторметокси)бензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}цикlopентил\}метилсульфамат$

I-89	$\{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-\{[1-(3-хлор-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-$ дигидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-90	$\{(1R,2S,4R)-4-[(5-\{[1-(3-бромбензил)-5-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-$ гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-91	$\{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-\{[1-(2,5-дифторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-$ дигидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-92	$\{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-\{[1-(3-бром-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-$ гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-93	$\{(1R,2S,4R)-4-[(5-\{[1-(циклогексилметил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-$ гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-94	$\{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-\{[1-бензил-5-(трифторметил)-1H-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-$ гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-95	$[(1R,2S,4R)-4-\{[5-\{[1-(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино]-2-$ гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-96	$[(1R,2R,3S,4R)-4-\{[5-\{[1-[2-(3-бромфенил)-2-оксоэтил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино]-2,3-$ дигидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-97	$\{(1R,2S,4R)-4-[(3-\{[1-(3-хлор-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2-$ гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-98	$[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-\{[5-\{[1-[2-(трифторметокси)бензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}\}цикlopентил]метилсульфамат$
I-99	$[(1R,2S,4R)-4-\{[5-\{[1-(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино]-2-$ гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-100	$[(1R,2R,3S,4R)-4-\{[5-\{[1-[4-хлор-3-(трифторметокси)бензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино]-2,3-$ дигидроксицикlopентил}метилсульфамат

I-101	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(5-хлор-2-фурил)метил]-5-метил-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-102	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{5-({1-[3-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-103	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{5-({1-(2-нафтиметил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-104	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-(2-хлор-5-йодбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-105	[(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-({1-(3-бромбензил)-2,5-дихлор-1H-пиrrол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-106	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-({1-(4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-107	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(2E)-бут-2-ен-1-ил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-108	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-(цианометил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-109	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-({1-{{6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил}метил}-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-110	[(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-({1-(1-бензофуран-2-илметил)-1H-пиrrол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-111	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-(3-бромбензил)-4-хлор-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-112	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-({1-(4-хлор-3-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат

I-113	$\{(1R,2S,4R)-4-[(5-\{[1-(4,4\text{-диметилпент-2-ин-1-ил})-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-114	$[(1R,2R,3R,4R)-3\text{-фтор-2-гидрокси-4-}(\{5-\{[1-(4\text{-трифторметил)-2-фурил}метил}-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино)цикlopентил]метилсульфамат$
I-115	$\{(1R,2S,4R)-2\text{-гидрокси-4-}[(5-\{[1-(пент-3-ин-1-ил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат$
I-116	$[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-\{[1-\{3\text{-акрилоил(метил)амино}]\}бензил}-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино)-3\text{-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-117	$[(1R,2S,4R)-4-[(5-\{[1-\{3\text{-дифторметокси}]\}бензил}-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил]амино)-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат$
I-118	$[(1R,2R,3S,4R)-2,3\text{-дигидрокси-4-}[(5-\{[1-\{2-(1\text{-нафтил)этил}-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат$
I-119	$[(1R,2R,3S,4R)-2,3\text{-дигидрокси-4-}[(5-\{[1-(3\text{-трифторметил)бензил}-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат$
I-120	$[(1R,2S,4R)-2\text{-гидрокси-4-}[(5-\{[1-\{[6-(3\text{-гидроксиоксетан-3-ил)пиридин-2-ил}метил}-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино)цикlopентил]метилсульфамат$
I-121	$[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-\{[1-\{4\text{-фтор-2-(трифторметил)бензил}-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил]амино}-2,3\text{-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-122	$\{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-\{[1-(3\text{-хлор-4\text{-фторбензил})-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-3\text{-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-123	$\{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-\{[1-(3\text{-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2,3\text{-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-124	$\{(1R,2R,3R,4R)-4-[(3-\{[1-(3\text{-хлорбензил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-3\text{-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-125	$\{(1R,2R,3S,4R)-2,3\text{-дигидрокси-4-}[(5-\{[1-(2\text{-оксо-2\text{-фенилэтил)-1H-}$

	пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат
I-126	[(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[(1-{4-хлор-3-[(трифторметил)сульфанил]бензил}-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино)-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-127	[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{1-(3-бром-4-хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-128	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{{1-(3-метилбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат
I-129	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{{1-[3-(трифторметил)бензил]-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат
I-130	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-{{1-[(трифторметил)-2-фурил]метил}-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат
I-131	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[3-(трифторметокси)бензил]-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}цикlopентил}метилсульфамат
I-132	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{3-{{1-[3-(трифторметокси)бензил]-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиridин-4-ил)амино}цикlopентил}метилсульфамат
I-133	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[(1S)-1-(3-хлорфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[(1R)-1-(3-хлорфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-134	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[4-фтор-3-(трифторметокси)бензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-135	[(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-[(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-136	N-{{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{{1-(3-хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил}метил}серы диамид

I-137	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-({1-[3-(тритиометил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-138	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{5-[(5-метил-1-{{5-(трифторметил)-2-фурил}метил}-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-139	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-[(1-бензил-4-хлор-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-140	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-({1-[3-(тритиометил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-141	[(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-{{1-(3-хлор-4-фторбензил)-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-142	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-[(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-143	[(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-{{1-(3-бром-4-фторбензил)-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-144	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-(имидаzo[1,2-а]пиридин-6-ил)метил}-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-145	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-(5,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил)метил}-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-146	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-(4-хлор-2-фторбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-147	[(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-{{1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-148	[(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-[(5-хлор-1-{{5-(трифторметил)изоксазол-3-ил}метил}-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат

I-149	$\{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-\{[1-(3-бромбензил)-4-метил-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-150	$\{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-\{[1-(пиридин-2-илметил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат$
I-151	$\{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-\{[1-(4-метокси-4-метилпент-2-ин-1-ил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат$
I-152	$[(1R,2S,4R)-4-\{[5-\{[1-[4-хлор-3-(трифторметокси)бензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат$
I-153	$\{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-\{[1-(5-метилгекс-2-ин-1-ил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат$
I-154	$\{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-\{[1-(4-гидрокси-4-метилпент-2-ин-1-ил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат$
I-155	$[(1R,2R,3S,4R)-4-\{[5-\{[1-[3,5-бис(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат$
I-156	$[(1R,2R,3R,4R)-4-\{[5-\{[1-[4-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат$
I-157	$\{(1R,2S,4R)-4-[(5-\{[1-(3-бромбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-158	$[(1R,2S,4R)-4-\{[5-\{[1-бензил-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат$
I-159	$\{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-\{[1-(3,4-дихлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино\}-2,3-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-160	$\{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-\{[1-(пиридин-4-илметил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат$
I-161	$\{(1R,2S,4R)-4-[(5-\{[1-(4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино\}-2-$

	гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-162	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[(4-метилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-163	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[(5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-164	{(1R,2S,4R)-4-[(5- {[1-(3-этинилбензил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-165	{(1R,2S,4R)-4-[(5- {[1-(3-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-166	{(1R,2S,4R)-4-[(5- {[1-(3-этинил-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-167	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4- {[5-({1-[(4-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-168	[(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-[3,5-бис(трифторметил)бензил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-169	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4- {[5-({1-[(5-метилизоксазол-3-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-170	{(1R,2S,4R)-4-[(5- {[1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-171	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[(4-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-172	[(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-[(1R)-1-(3-хлорфенил)этил]-5-метил-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-[(1S)-1-(3-хлорфенил)этил]-5-метил-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат

I-173	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-({5-[(1-изобутил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамат
I-174	[(1R,2S,4R)-4-{[3-({1-[4-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-175	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({1-[(1S)-1-(3-бромфенил)пропил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({1-[(1R)-1-(3-бромфенил)пропил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-176	{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-({1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-177	{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-({1-(3-бром-2-фторбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-178	{(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-4-[(5-({1-(4-фтор-3-йодбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-179	{(1R,2S,4R)-4-[(5-({1-(3-бром-4-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-180	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({1-[(5-хлор-2-фурил)метил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-181	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({1-[2-хлор-5-(трифторметил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-182	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[5-({1-[2-(трифторметил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-183	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(1-{[5-(трифторметил)-2-тиенил]метил}-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил]амино)цикlopентил]метилсульфамат
I-184	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({5-хлор-1-[3-(трифторметил)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат

I-185	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[1-(2-хлор-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-186	{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[1-(3-бромбензил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-187	{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[1-(3-бромбензил)-5-этил-1H-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-188	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{5-({1-[(6-метоксипиридин-2-ил)метил]-1H-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}цикlopентил}метилсульфамат
I-189	[(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-({1-[(5-хлор-2-тиенил)метил]-1H-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-190	{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[1-(3,4-дифторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-191	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[1-(4-хлор-2-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-192	[(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-({1-[(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-1H-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат или [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-({1-[(1R)-1-(3-бромфенил)этил]-1H-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-193	{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[1-(2-хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-194	{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[1-(2-хлор-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-195	{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[1-(бут-2-ин-1-ил)-1H-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-196	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[1-(фенилэтинил)-1H-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат

I-197	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-({5-[(5-метил-1-{{5-трифторметил}-2-фурил}метил]-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамат
I-198	[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{{1-(3-фтор-4-метилбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-199	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-(3-фурил)проп-2-ин-1-ил}-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-200	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[(Z)-2-фенилвинил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-201	[(1R,2S,4R)-4-[(3-{{1-(3-хлорбензил)-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиridин-4-ил}амино)-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-202	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-(пентафтторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-203	[(1R,2R,4R)-4-{{5-[(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-3,3-дифтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-204	[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{{1-(3-бром-4-хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-205	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-[(1-фенил-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-206	[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(2-хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино)-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-207	[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{1-(5-бром-2-хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-208	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{5-{{1-(3-метилизоксазол-5-ил)метил}-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-209	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{5-{{1-{{5-(трифторметил)-2-фурил}метил}-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат

I-210	$\{(1R,2S,4R)-4-[(5-\{[1-(3-фтор-4-метилбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-211	$[(1R,2S,4R)-4-\{[5-\{[1-[4-фтор-3-(трифторметокси)бензил]-1H-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат$
I-212	$\{(1R,2S,4R)-4-[(5-\{[1-(3,4-дифторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-213	$[(1R,2S,4R)-4-\{[5-\{[1-[3-фтор-5-(трифторметил)бензил]-1H-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат$
I-214	$\{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-\{[1-(имидаzo[1,2-а]пиridин-2-илметил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат$
I-215	$\{(1R,2S,4R)-4-[(5-\{[1-(3-хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-216	$[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-\{[5-\{[1-(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил]-1H-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино]цикlopентил]метилсульфамат$
I-217	$[(1R,2R,3S,4R)-4-\{[5-\{[1-бензил-1H-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат$
I-218	$[(1R,2R,3R,4R)-4-\{[5-\{[1-4-хлор-3-(трифторметокси)бензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат$
I-219	$\{(1R,2S,4R)-4-[(5-\{[1-(2,3-дифторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-220	$[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-\{[5-\{[1-изопропил-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}цикlopентил]метилсульфамат$
I-221	$\{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-\{[5-\{[1-(3-йодбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}цикlopентил}метилсульфамат$
I-222	$\{(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-\{[5-\{[1-(тетрагидро-2H-пиран-4-илметил)-1H-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-$

	ил)амино]циклогентил}метилсульфамат
I-223	{(1R,2S,4R)-4-[(3-{{1-(3-бромбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2-гидроксициклогентил}метилсульфамат
I-224	[(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-{{1-[(дифторметокси)бензил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксициклогентил]метилсульфамат
I-225	{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-{{1-(2,3,6-трифторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил)амино]циклогентил}метилсульфамат
I-226	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино}циклогентил]метилсульфамат
I-227	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[(бензил-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксициклогентил}метилсульфамат
I-228	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-[(бут-2-ин-1-ил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино)-2-гидроксициклогентил}метилсульфамат
I-229	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[(4-фторфенокси)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксициклогентил]метилсульфамат
I-230	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[(2-фтор-5-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксициклогентил]метилсульфамат
I-231	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-4-{{5-{{1-[(5-фтор-2-фурил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино}-2-гидроксициклогентил]метилсульфамат
I-232	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[(3-хлор-2-тиенил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино}-2-гидроксициклогентил]метилсульфамат
I-233	{(1R,2S,4R)-4-[(3-{{1-(3,4-дихлорбензил)-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино]-2-гидроксициклогентил}метилсульфамат
I-234	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{{1-[(пент-2-ин-1-ил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино]циклогентил}метилсульфамат

I-235	$[(1R,2S,4R)-4-((5-((1-([5-(\text{дифторметил})-2-\text{фурил})\text{метил})-1H-\text{пиразол}-3-\text{ил})\text{карбонил})\text{пиrimидин}-4-\text{ил})\text{амино})-2-\text{гидроксицикlopентил}]$ метилсульфамат
I-236	$[(1R,2R,3R,4R)-3-\text{фтор}-2-\text{гидрокси}-4-((5-((1-(4-\text{метокси}but-2-\text{ин}-1-\text{ил})-1H-\text{пиррол}-3-\text{ил})\text{карбонил})\text{пиrimидин}-4-\text{ил})\text{амино})\text{цикlopентил}]$ метилсульфамат
I-237	$[(1R,2R,3R,4R)-3-\text{фтор}-2-\text{гидрокси}-4-((5-((1-(\text{имидазо}[1,2-\text{a}]\text{пиридин}-5-\text{ил}(\text{метил})-1H-\text{пиррол}-3-\text{ил})\text{карбонил})\text{пиrimидин}-4-\text{ил})\text{амино})\text{цикlopентил}]$ метилсульфамат
I-238	$[(1R,2S,4R)-4-((5-((1-(6-\text{бромпиридин}-2-\text{ил})\text{метил})-5-\text{метил}-1H-\text{пиразол}-3-\text{ил})\text{карбонил})\text{пиrimидин}-4-\text{ил})\text{амино})-2-\text{гидроксицикlopентил}]$ метилсульфамат
I-239	$[(1R,2S,4R)-4-((5-((1-(5-\text{бром}-2-\text{хлорбензил})-1H-\text{пиразол}-3-\text{ил})\text{карбонил})\text{пиrimидин}-4-\text{ил})\text{амино})-2-\text{гидроксицикlopентил}]$ метилсульфамат
I-240	$[(1R,2R,3S,4R)-4-((5-((1-(3-\text{бромбензил})-1H-\text{пиразол}-3-\text{ил})\text{карбонил})\text{пиrimидин}-4-\text{ил})\text{амино})-2,3-\text{дигидроксицикlopентил}]$ метилсульфамат
I-241	$[(1R,2S,4R)-4-((5-((1-(1-\text{бензотиофен}-2-\text{ил}(\text{метил})-1H-\text{пиразол}-3-\text{ил})\text{карбонил})\text{пиrimидин}-4-\text{ил})\text{амино})-2-\text{гидроксицикlopентил}]$ метилсульфамат
I-242	$[(1R,2R,3R,4R)-4-((3-((1-(3-\text{хлорбензил})-1H-\text{пиразол}-3-\text{ил})\text{карбонил})\text{пиридин}-4-\text{ил})\text{амино})-3-\text{фтор}-2-\text{гидроксицикlopентил}]$ метилсульфамат
I-243	$[(1R,2R,3R,4R)-4-((5-((1-[2-(3-\text{бромфенил})\text{этил})-1H-\text{пиррол}-3-\text{ил})\text{карбонил})\text{пиrimидин}-4-\text{ил})\text{амино})-3-\text{фтор}-2-\text{гидроксицикlopентил}]$ метилсульфамат
I-244	$[(1R,2R,3R,4R)-4-((5-((1-(3-\text{бромбензил})-5-\text{хлор}-1H-\text{пиррол}-3-\text{ил})\text{карбонил})\text{пиrimидин}-4-\text{ил})\text{амино})-3-\text{фтор}-2-\text{гидроксицикlopентил}]$ метилсульфамат
I-245	$[(1R,2S,4R)-4-((5-((1-(4-\text{фтор}-3-\text{йодбензил})-1H-\text{пиразол}-3-\text{ил})\text{карбонил})\text{пиrimидин}-4-\text{ил})\text{амино})-2-\text{гидроксицикlopентил}]$ метилсульфамат
I-246	$[(1R,2S,4R)-4-((3-((1-(3-\text{дифторметокси})\text{бензил})-1H-\text{пиразол}-3-\text{ил})\text{карбонил})\text{пиридин}-4-\text{ил})\text{амино})-2-\text{гидроксицикlopентил}]$ метилсульфамат

I-247	$\{(1R,2R,3S,4R)-2,3\text{-дигидрокси-4-[(5-{\{1-(\text{пиридин-3-илметил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}цикlopентил}метилсульфамат$
I-248	$\{(1R,2S,4R)-2\text{-гидрокси-4-[(5-{\{5-метил-1-(3-метилбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}цикlopентил}метилсульфамат$
I-249	$\{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{\{1-(2-цианобензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2,3\text{-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-250	$[(1R,2R,3R,4R)-4-((5-[(2R)-5,5\text{-диметилтетрагидрофуран-2-ил}метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино)-3\text{-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат и [(1R,2R,3R,4R)-4-((5-[(1S)-5,5\text{-диметилтетрагидрофуран-2-ил}метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино)-3\text{-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-251	$[(1R,2S,4R)-2\text{-гидрокси-4-[(5-{\{1-[3-(\text{морфолин-4-ил})бензил}-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}цикlopентил}метилсульфамат$
I-252	$\{(1R,2S,4R)-4-[(5-{\{1-(\text{циклогекс-1-ен-1-илметил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}-2\text{-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-253	$\{(1R,2S,4R)-4-[(5-{\{1-(2-цианобензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}-2\text{-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-254	$[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{\{5-хлор-1-(5-хлор-2-фурил)метил}-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}-3\text{-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-255	$[(1R,2S,4R)-4-[(5-{\{1-(3-бромфенил)сульфонил}-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}-2\text{-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-256	$[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{\{1-[3-(\text{дифторметокси})бензил}-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}-2,3\text{-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-257	$[(1R,2R,3R,4R)-3\text{-фтор-2-гидрокси-4-[(5-[(1-{\{5-(\text{трифторметил)-2-тиенил}метил}-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}цикlopентил}метилсульфамат$
I-258	$[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{\{1-[3-\text{фтор-5-(трифторметил)бензил}-1H-$

	пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-259	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-({5-[(1-{4-[(трифторметил)сульфанил]бензил}-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамат
I-260	[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-[3,5-дифторбензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-261	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[2,5-бис(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-262	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{3-{{1-[3-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиridин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-263	[(1R,2S,4R)-4-{{3-{{1-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиridин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-264	[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[3-хлорфенил]цикlopропил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-265	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{5-{{1-[4-(трифторметокси)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-266	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[2,4-бис(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-267	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[2,5-бис(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-268	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[2-хлор-5-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-269	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[3,5-дифторбензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-270	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[3-(3-гидроксиоксетан-3-ил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат

	1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-271	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиrrол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-272	[(1R,2R,3R,4R)-4- {[5-({5-бром-1-(3-бромбензил)-1Н-пиrrол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-273	[(1R,2R,3S,4R)-4- {[5-({1-[4-фтор-1-нафтил]метил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-274	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-1Н-пиrrол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-275	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[3-(3-гидроксиоксетан-3-ил)проп-2-ин-1-ил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-276	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[4-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-277	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4- {[5-({1-[5-метил-2-фурил]метил]-1Н-пиrrол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-278	[(1R,2R,3S,4R)-4- {[5-({1-(бифенил-3-илметил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-279	[(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-(3-бром-4-фторбензил)-1Н-пиrrол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-280	[(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-[(5-хлор-2-тиенил)метил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-281	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[(метилсульфанил)метил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-282	[(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-(3-бром-2-фторбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат

	ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-283	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{[5-({1-[2-(3-хлорфенил)-2-оксоэтил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-284	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{[5-({1-[(6-бромпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-285	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{[5-({1-[(5-хлор-1-бензотиофер-3-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-286	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{{1-(2,4,6-трифтормензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат
I-287	[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-[(3-цикlopропилпроп-2-ин-1-ил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-288	[(1R,2S,4R)-4-{{[5-({1-[4-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-289	[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(2,5-дихлорбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-290	[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{{1-(3-бром-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}-2,3-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-291	[(1R,2S,4R)-4-{{[5-[(1-аллил-1H-пиррол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-292	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{{1-(3-йодбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат
I-293	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{[5-({1-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{[5-({1-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-294	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-[(5-{{1-(3-йодбензил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-

	ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат
I-295	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-({1-[(6-метоксиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат
I-296	[(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-({1-[(5-хлор-2-фурил)метил]-1H-пиrrол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-297	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{5-({1-[(5-метилизоксазол-3-ил)метил]-1H-пиrrол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат
I-298	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-({1-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат
I-299	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(5-бромпиридин-3-ил)метил]-1H-пиrrол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-300	[(1R,2S,4R)-4-{{5-[(1-бензил-1H-пиrrол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-301	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(3-цикlopропил-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-302	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(1R)-циклогекс-2-ен-1-ил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(1S)-циклогекс-2-ен-1-ил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-303	[(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-({1-[(3-(дифторметокси)бензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-304	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{5-[(1-[(1S)-1-[(5-(трифторметил)-2-фурил]этил]-1H-пиrrол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат или [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{5-[(1-[(1R)-1-[(5-(трифторметил)-2-фурил]этил]-1H-пиrrол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат
I-305	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-({1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат

	ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат
I-306	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-[(1-{{1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]метил}-1H-пиррол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамат
I-307	[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(1-(2,5-дихлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-308	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-({1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)проп-2-ин-1-ил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамат
I-309	[(1R,2S,4R)-4-[(5-[(1-(3-бромбензил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-310	[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(5-хлор-1-(3-йодбензил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-311	[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(1-(3,4-дихлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-312	[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(1-(3-бромбензил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-313	[(1R,2R,3S,4R)-4-{{[5-({1-[3-(акрилоиламино)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-314	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-[(1-(2,4,5-трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат
I-315	[(1R,2S,4R)-4-{{[5-({1-[(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{{[5-({1-[(1R)-1-(3-бромфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-316	[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат

I-317	[(1R,2R,3R,4R)-4-((5-[(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино)-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-318	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-[(1-(пентафторбензил)-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил]метилсульфамат
I-319	[(1S,2S,4R)-4-[(5-[(1-(3-бромбензил)-1H-пиrrол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-320	[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(1-(3-бром-4-фторбензил)-5-хлор-1H-пиrrол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-321	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-[(1-[3-(винилсульфонил)бензил]-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил]метилсульфамат
I-322	[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(1-(1-бензотиофер-2-илметил)-1H-пиrrол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-323	[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-[(1-((1R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-[(1-((1S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-324	[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-[(1-(4-бромпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-325	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-[(1-(3-метоксибензил)-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил]метилсульфамат
I-326	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-[(1-(3,4,5-трифторбензил)-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил]метилсульфамат
I-327	[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-[(1-(2,3-дифторбензил)-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-328	[(1R,2S,4R)-4-[(5-[(1-[4-фтор-2-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-

	ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-329	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[1-(2,4,5-трифтоБензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил]метилсульфамат
I-330	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{[1-(проп-2-ин-1-ил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил]метилсульфамат
I-331	{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[1-(3,4-дихлорбензил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-332	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-({1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}цикlopентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-({1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}цикlopентил]метилсульфамат
I-333	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{[1-(3-бромбензил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-334	{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{{[1-(3-хлор-5-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-335	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{[1-бензил-5-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-336	{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{{[1-(2,4-дифтоБензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-337	{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{[1-(3-бром-4-хлорбензил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-338	{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{{[1-(2-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-339	[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-({1-[(1S,2S)-(2-фенилцикlopропил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}цикlopентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-({1-[(1R,2R)-(2-фенилцикlopропил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино}цикlopентил]метилсульфамат

I-340	$\{(1R,2S,4R)-4-[(5-\{[1-(\text{бут-2-ин-1-ил})-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-341	$[(1R,2S,4R)-4-\{[5-\{[1-((5-\text{хlor-1-бензотиофен-3-ил})\text{метил}]-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-342	$[(1S,2S,4R)-4-\{[5-\{[1-\text{бензил}-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-343	$[(1R,2R,3S,4R)-4-\{[5-\{[1-\text{4-фтор-3-(трифторметил)бензил}]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}-2,3-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-344	$\{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-\{[1-(3-метилбут-2-ен-1-ил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат$
I-345	$[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-\{[5-\{[1-\text{метил}-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}цикlopентил}метилсульфамат$
I-346	$\{(1R,2S,4R)-4-\{[5-\{[1-(5-\text{бром-2-фторбензил})-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-347	$\{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-\{[1-(3-\text{йодбензил})-5-метил-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат$
I-348	$[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-\{[5-\{[1-\{[(5-\text{метилизоксазол-3-ил})\text{метил}]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}цикlopентил}метилсульфамат$
I-349	$[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-\{[5-\{[1-[3-(\text{трифторметокси)бензил}]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}цикlopентил}метилсульфамат$
I-350	$[(1R,2R,3R,4R)-4-\{[5-\{[1-\{[(1S)-1-(5-\text{хlor-2-фурил})\text{этил}]-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат или [(1R,2R,3R,4R)-4-\{[5-\{[1-\{[(1R)-1-(5-\text{хlor-2-фурил})\text{этил}]-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат$
I-351	$\{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-\{[5-\{[1-\{[(1S)-1-\text{фенилэтил}]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}цикlopентил}метилсульфамат или \{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-\{[5-\{[1-\{[(1R)-1-\text{фенилэтил}]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино\}цикlopентил}метилсульфамат$

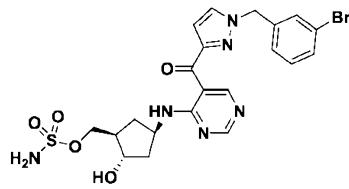
I-352	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({1-[(6-бромпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-353	[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{{1-((1R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{{1-((1S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-354	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({1-[(1S)-1-(5-хлор-2-фурил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({1-[(1R)-1-(5-хлор-2-фурил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-355	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({1-[(1S)-1-(3-этинилфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({1-[(1R)-1-(3-этинилфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-356	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({1-[(1S)-1-(3-бромфенил)пропил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({1-[(1R)-1-(3-бромфенил)пропил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-357	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-({5-[(1-[(1S)-1-[(5-(трифторметил)-2-фурил)этил]-1H-пиррол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино})цикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-({5-[(1-[(1R)-1-[(5-(трифторметил)-2-фурил)этил]-1H-пиррол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино})цикlopентил]метилсульфамат
I-358	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({1-[(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-({1-[(1R)-1-(3-бромфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-359	[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{5-({1-[(1R,2R)-(2-фенилцикlopропил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}}цикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{5-({1-[(1S,2S)-(2-фенилцикlopропил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}}цикlopентил]метилсульфамат

I-360	[(1R,2S,4R)-4-{[5-((1-[((1S)-1-(3-хлорфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-((1-[((1R)-1-(3-хлорфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-361	{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-((1-(1S)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]цикlopентил}метилсульфамат или {(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-((1-(1R)-1-фенилэтил)-1H-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]цикlopентил}метилсульфамат
I-362	{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-((1S)-1-(пент-3-ин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]цикlopентил}метилсульфамат или {(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-((1R)-1-(пент-3-ин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]цикlopентил}метилсульфамат
I-363	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-((1-[((1S)-1-(3-бромфенил)этил]-1H-пиrrол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-((1-[((1R)-1-(3-бромфенил)этил]-1H-пиrrол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-364	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-((1-[((1S)-1-(5-хлор-2-фурил)этил]-1H-пиrrол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-((1-[((1R)-1-(5-хлор-2-фурил)этил]-1H-пиrrол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-365	[(1R,2S,4R)-4-{[5-((1-[((1S)-1-(3-хлорфенил)этил]-5-метил-1H-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-((1-[((1R)-1-(3-хлорфенил)этил]-5-метил-1H-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-366	[(1R,2S,4R)-4-{[5-((1-[((1S)-1-(6-бромпиридин-2-ил)этил]-1H-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{[5-((1-[((1R)-1-(6-бромпиридин-2-ил)этил]-1H-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-367	{(1R,2S,4R)-4-[(5-((1-(3-бромбензил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-

	гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-368	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(3-бромбензил)-5-(метоксиметил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат
I-369	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-(3-бромбензил)-5-[(1S)-1-метоксиэтил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-(3-бромбензил)-5-[(1R)-1-метоксиэтил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-369a	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-(3-бромбензил)-5-[(1S)-1-метоксиэтил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-(3-бромбензил)-5-[(1R)-1-метоксиэтил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-369b	[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-(3-бромбензил)-5-[(1S)-1-метоксиэтил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат или [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-(3-бромбензил)-5-[(1R)-1-метоксиэтил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат
I-370	{(1R,2R,3S,4R)-3-амино-4-[(5-{{1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат

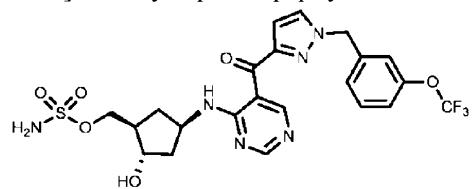
В предпочтительном варианте соединение представляет собой:

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат формулы I-11



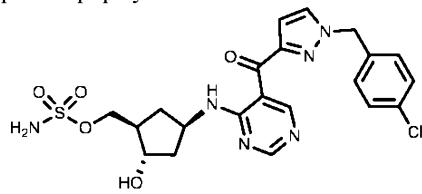
I-11;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-({1-[3-(трифторометокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат формулы I-20



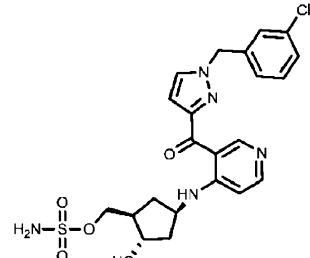
I-20;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{[1-(4-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат формулы I-47



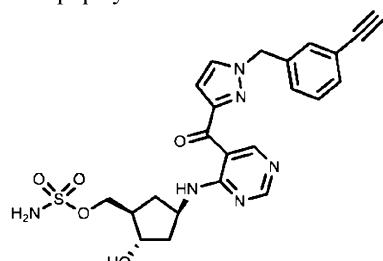
I-47;

{(1R,2S,4R)-4-[(3-{{[1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат формулы I-52



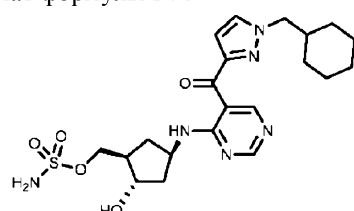
I-52;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{[1-(3-этинилбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат формулы I-85



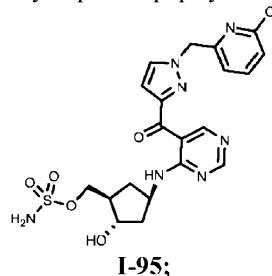
I-85;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{[1-(циклогексилметил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат формулы I-93



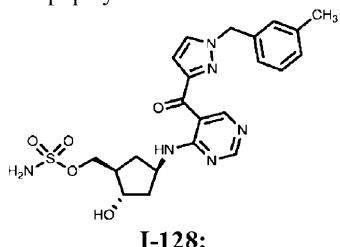
I-93;

[(1R,2S,4R)-4-{{[5-({1-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат формулы I-95



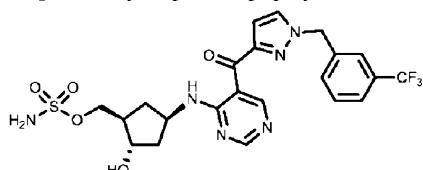
I-95;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{{[1-(3-метилбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат формулы I-128



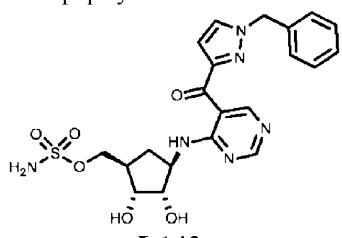
I-128;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-({1-[3-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат формулы I-140



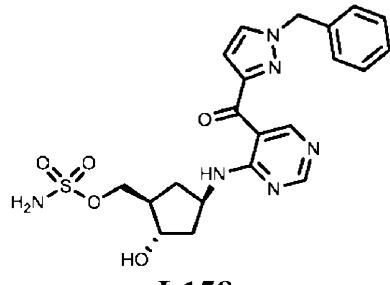
I-140;

[(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-142



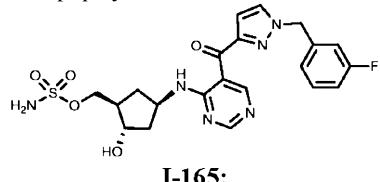
I-142;

[(1R,2S,4R)-4-({5-[(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-158



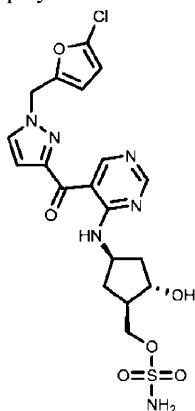
I-158;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{[1-(3-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат формулы I-165



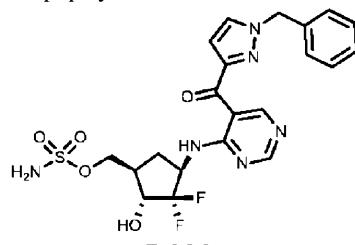
I-165;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(5-хлор-2-фурил)метил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-180



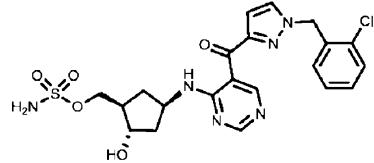
I-180;

[(1R,2R,4R)-4-{{5-[(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил]амино}-3,3-дифтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-203



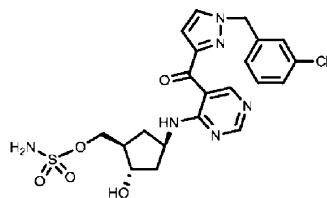
I-203;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-(2-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-206



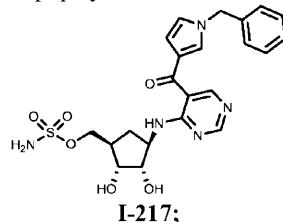
I-206;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-215



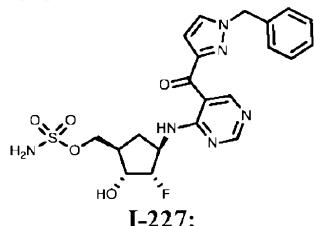
I-215;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-[(1-бензил-1Н-пиррол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-217

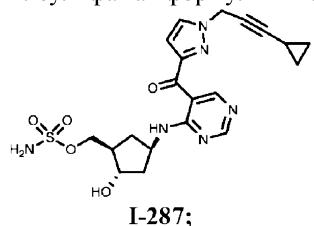


I-217;

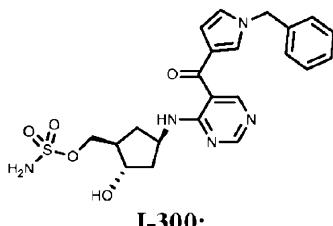
[(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-227



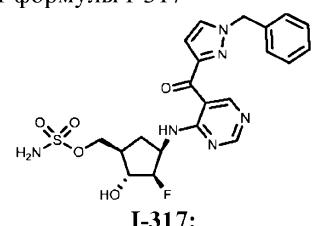
[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(3-цикlopропилпроп-2-ин-1-ил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-287



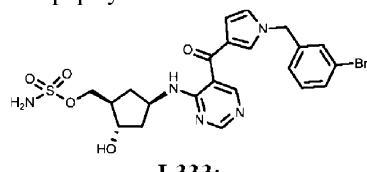
[(1R,2S,4R)-4-({5-[(1-бензил-1Н-пиррол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-300



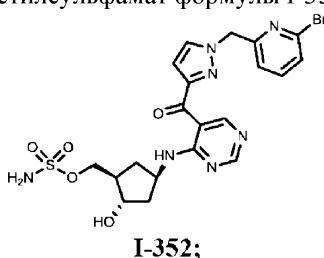
[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-317



[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(3-бромбензил)-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-333



[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(6-бромпиридин-2-ил)метил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-352



или его фармацевтически приемлемая соль.

гетероциклила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^{2d} независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из 3-10-членной циклоалифатической группы, 4-10-членного гетероциклила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^{2e} независимо представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6} -алифатическую группу;

каждый V_1 независимо представляет собой $-N(R^{2e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{2e})-$, $-S(O)_2N(R^{2e})-$, $-OC(O)N(R^{2e})-$, $-N(R^{2e})C(O)-$, $-N(R^{2e})SO_2-$, $-N(R^{2e})C(O)O-$, $-N(R^{2e})C(O)N(R^{2e})-$, $-N(R^{2e})SO_2N(R^{2e})-$, $-OC(O)-$ или $-C(O)N(R^{2e})O-$;

T_1 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алкиленовую цепь, где указанная алкиленовая цепь необязательно прервана фрагментом $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2N(R^4)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)C(O)O-$, $N(R^4)C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)S(O)_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$ или $-C(O)N(R^4)-O-$, или T_1 или его часть необязательно образует часть необязательно замещенного 3-7-членного циклоалифатического или гетероциклического кольца, где R^4 представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

алифатическая группа представляет собой линейную, разветвленную или циклическую алкильную, алкенильную или алкинильную группу;

циклоалифатическая группа представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную циклическую алифатическую кольцевую систему;

гетероциклическая группа представляет собой устойчивый моноциклический или бициклический гетероциклический фрагмент, который является насыщенным или частично ненасыщенным;

в каждом случае при использовании термина "необязательно замещенный" один или несколько необязательных заместителей независимо выбирают из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-R^+$, $-C(R^+)=C(R^+)_2$, $-C\equiv C-R^+$, $-OR^+$, $-SR^o$, $-S(O)R^o$, $-SO_2R^o$, $-SO_3R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^+$, $-NR^+C(S)R^+$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+C(S)N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-R^o$, $-NR^+CO_2R^+$, $-NR^+SO_2R^o$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^+$, $-O-CO_2R^+$, $-OC(O)N(R^2)$, $-C(O)R^+$, $-C(S)R^o$, $-CO_2R^+$, $-C(O)-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)-OR^+$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^+$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^+$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)-OR^+$, $-C(R^o)=N-OR^+$, $-P(O)(R^+)_2$, $-P(O)(OR^+)_2$, $-O-P(O)-OR^+$ и $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$,

где R^+ независимо представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую, или C_{3-6} циклоалифатическую группу или два независимых случая R^+ вместе с их промежуточным атомом(ами) образуют 5-7-членное циклоалифатическое кольцо;

каждый R^o представляет собой C_{1-6} алифатическую или C_{3-6} циклоалифатическую группу;

дополнительно $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^o$, $=N-NHSO_2R^o$ или $=N-R^*$, где R^o определен выше и каждый R^* независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы; и

необязательные заместители у атома азота неароматического гетероциклического кольца включают также $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ или $-N(R^+)S(O)_2R^+$; где каждый R^+ определен выше.

Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака.

Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения рака.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения рака у пациента, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции для лечения рака легких, рака яичников, рака толстой кишки, рака груди или лимфомы.

Поэтому в некоторых вариантах реализации изобретения представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении рака. В некоторых вариантах реализации изобретения представлена фармацевтическая композиция (как описано в настоящем документе) для лечения рака, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых вариантах реализации изобретения представлено применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для получения фармацевтической композиции (как описано в настоящем документе) для лечения рака. В некоторых вариантах реализации изобретения представлено применение эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака. В некоторых вариантах реализации изобретения представлено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для получения лекарственного средства для применения при лечении рака.

Соответственно, в другом аспекте настоящего описания представлены фармацевтические композиции, которые содержат любые соединения, описанные в настоящем документе, и необязательно содержат фармацевтически приемлемый носитель, адьювант или среду. В некоторых вариантах реализации указанные композиции необязательно дополнительно содержат один или более дополнительных терапевтических агентов.

Следует также понимать, что некоторые соединения согласно настоящему описанию могут существовать в свободной форме для лечения или в соответствующих случаях в виде их фармацевтически приемлемых производных. В соответствии с настоящим описанием фармацевтически приемлемое производное включает, но не ограничивается ими, фармацевтически приемлемые пролекарства, соли, сложные эфиры, соли таких сложных эфиров или любые другие аддукты или производные, которые при введении пациенту, нуждающемуся в этом, могут прямо или косвенно образовывать соединение, которое иначе описано в настоящем документе, или его метаболит или остаток.

При использовании в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к таким солям, которые в рамках здравого медицинского суждения являются пригодными для применения в контакте с тканями человека и низших млекопитающих без избыточной токсичности, раздражения, аллергических реакций и т.п. и обладают соразмерным соотношением приемлемой пользы и риска. "Фармацевтически приемлемая соль" означает любую нетоксичную соль или соль сложного эфира соединения согласно настоящему изобретению, которая при введении реципиенту может прямо или косвенно образовывать соединение согласно настоящему изобретению или его метаболит или остаток, обладающий ингибирующей активностью. При использовании в настоящем документе термин "метаболит или остаток, обладающий ингибирующей активностью" означает, что указанный метаболит или остаток также является ингибитором SAE.

Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, учеными S.M. Berge et al. подробно описаны фармацевтически приемлемые соли в публикации J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, включенной в настоящий документ посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему описанию включают соли, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых, нетоксичных солей присоединения кислот представляют собой соли аминогрупп, образованные с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и перхлорная кислота, или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или с применением других способов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептансоатные, гексансоатные, йодистоводородные, 2-гидроксизансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, яблочнокислые, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2-нафталинсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3-фенилпропионатные, фосфатные, пикратные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п-толуолсульфонатные, ундеканоатные, валератные соли и т.п. Соли, полученные из пригодных оснований, включают соли щелочных металлов, щелочноземельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}\text{алкил})_4$. В настоящем изобретении предусмотрена также кватернизация любых групп, содержащих основной атом азота, соединений, описанных в настоящем документе. Посредством кватернизации могут быть получены растворимые или диспергируемые в воде или масле продукты. Иллюстративные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и т.п. Дополнительные фармацевтически приемлемые соли включают в соответствующих случаях нетоксичные соли аммония, четвертичного аммония и аминных катионов, образованных при помощи противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

Как описано выше, фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему описанию дополнительно содержат фармацевтически приемлемый носитель, адьювант или среду, которые в контексте настоящего документа включают любые и все растворители, разбавители или другие жидкие среды, добавки для диспергирования или суспензирования, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загустители или эмульгаторы, консерванты, твердые связующие вещества, смазывающие вещества и т.п. в соответствии с конкретной желаемой лекарственной формой. В книге Remington Pharmaceutical Sciences, 16-е изд., E.W. Martin (Mack Publishing Co., Истон, штат Пенсильвания, 1980) описаны различные носители, которые применяют при составлении фармацевтически приемлемых композиций, а также известные способы их получения. За исключением тех случаев, когда общепринятая среда носителя является несовместимой с соединениями согласно настоящему описанию, как в случае получения нежелательного биологического эффекта или иного неблагоприятного взаимодействия с любым другим

компонентом(ами) фармацевтически приемлемой композиции, ее применение считают входящим в границы объема настоящего описания. Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают, но не ограничиваются ими, ионообменные смолы; оксид алюминия; стеарат алюминия; лецитин; белки сыворотки, такие как альбумин сыворотки человека; буферные вещества, такие как фосфаты (включая, но не ограничиваясь ими, фосфатные буферные растворы), глицин, сорбиновую кислоту или сорбат калия; смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот; воду; соли или электролиты, такие как сульфат протамина, гидрофосфат динатрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия и соли цинка; коллоидный диоксид кремния; трициликат магния; поливинилпирролидон; полиакрилаты; воски; блок-полимеры полиэтилена-полиоксипропилена; животный жир; сахара, такие как лакоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельные крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воски для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль или полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический солевой раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и нетоксичные совместимые смазывающие вещества, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также в композиции могут присутствовать красящие агенты, разделительные агенты, агенты для получения покрытий, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты в соответствии с решением составителя композиции.

Соединения и композиции в соответствии со способом настоящего описания могут быть введены с применением любого количества и любого способа введения, эффективных для лечения заболевания. Точное необходимое количество варьируется от пациента к пациенту, в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретного используемого агента, способа его введения и т.п. Соединения согласно настоящему описанию зачастую составляют в единичную лекарственную форму для простоты введения и единообразия доз. Выражение "единичная лекарственная форма" в контексте настоящего документа относится к физически отдельной единице агента, пригодной для пациента, подлежащего лечению. Однако следует понимать, что общая суточная доза соединений и композиций согласно настоящему описанию должна быть определена лечащим врачом в рамках здравого медицинского суждения. Конкретная эффективная доза для любого конкретного пациента или организма зависит от многих факторов, включая болезнь, подлежащую лечению, и тяжесть этой болезни; активность конкретного используемого соединения; конкретную используемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время введения, способ введения и скорость экскреции конкретного используемого соединения; продолжительность лечения; лекарства, используемые в комбинации или совместно с конкретным используемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Термин "пациент" в контексте настоящего документа означает животное, например млекопитающее, такое как человек.

Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему описанию могут быть введены людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, внутривагинально, интраперитонеально, локально (например, в виде порошков, мазей, лосьонов или капель), buccально, например в виде пероральных или назальных спреев, или подобными способами, в зависимости от тяжести инфекции, подлежащей лечению. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему описанию могут быть введены перорально или парентерально в дозах от около 0,01 до около 50 мг/кг, например от около 1 до около 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, для получения желаемого терапевтического эффекта.

Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений, жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, например воду или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (например, хлопковое масло, арахисовое масло, кукурузное масло, масло проростков, оливковое масло, касторовое масло и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуруиловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбита, а также их смеси. Помимо инертных разбавителей, композиции для перорального введения могут также содержать адьюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и сусpendingирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Препараты для инъекций, например стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, могут быть составлены в соответствии с известными в данной области техники способами с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и сусpendingирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также быть стерильным раствором, суспензией или эмульсией для инъекций в нетоксичном, приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, в

виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред и растворителей, которые могут быть использованы, - вода, раствор Рингера, растворители фармакопеи США и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели могут быть использованы любые безвкусные нелетучие масла, включая синтетическиеmono- или диглицериды. Кроме того, при получении композиций для инъекций применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Композиции для инъекций могут быть стерилизованы, например, фильтрацией через фильтр, удерживающий бактерии, или путем введения стерилизующих агентов в форме стерильных твердых композиций, которые могут быть растворены или диспергированы в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций перед использованием. Для продления действия соединения согласно настоящему изобретению зачастую целесообразно замедлить абсорбцию указанного соединения из подкожной или внутримышечной инъекции. Это может быть осуществлено посредством применения жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества со слабой растворимостью в воде. В этом случае скорость абсорбции соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, замедленную абсорбцию соединения, введенного парентерально, обеспечивают растворением или суспендированием указанного соединения в масляном носителе. Формы депо для инъекций получают созданием микроинкапсулированных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от отношения соединения к полимеру, а также от природы конкретного используемого полимера, можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортогифиры) и поли(ангидриды). Композиции депо для инъекций также получают включением соединения в липосомы или микроэмulsionи, которые совместимы с тканями организма.

Композиции для ректального или вагинального введения представляют собой, например, суппозитории, которые могут быть получены смешиванием соединений согласно настоящему описанию с соответствующими нераздражающими вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при комнатной температуре, но жидкими при температуре тела, и поэтому плавятся в полости прямой кишки или влагалища и высвобождают активное соединение. Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или фосфат дикальция и/или а) наполнителями или сухими разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, б) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллулоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и гуммиарабик, с) увлажняителями, такими как глицерин, д) средствами для улучшения распадаемости таблеток, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, е) замедлителями растворения, такими как парафин, ф) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, г) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, и) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и и) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, и их смесями. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма может также содержать буферные агенты.

Твердые композиции такого же типа могут быть использованы также в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах, в которых используют такие вспомогательные вещества, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, общезвестные в области составления фармацевтических композиций. Они могут необязательно содержать замутнители и могут иметь такой состав, что активный компонент(ы) высвобождается только или например в определенной части кишечного тракта, необязательно замедленным образом. Примеры капсулирующих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

Активные соединения могут также быть в микроинкапсулированной форме с одним или более из вышеупомянутых вспомогательных агентов. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия для контролирования высвобождения и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических композиций. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы могут также содержать, что является обычной практикой, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например таблетирующие смазывающие вещества и другие таблетирующие добавки, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы могут также содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать замутнители и также могут иметь такой состав, что активный компонент(ы) высвобождается только или например в определенной части кишечного тракта, необязательно

замедленным образом. Примеры капсулирующих композиций, которые могут быть использованы, включают полимерные вещества и воски.

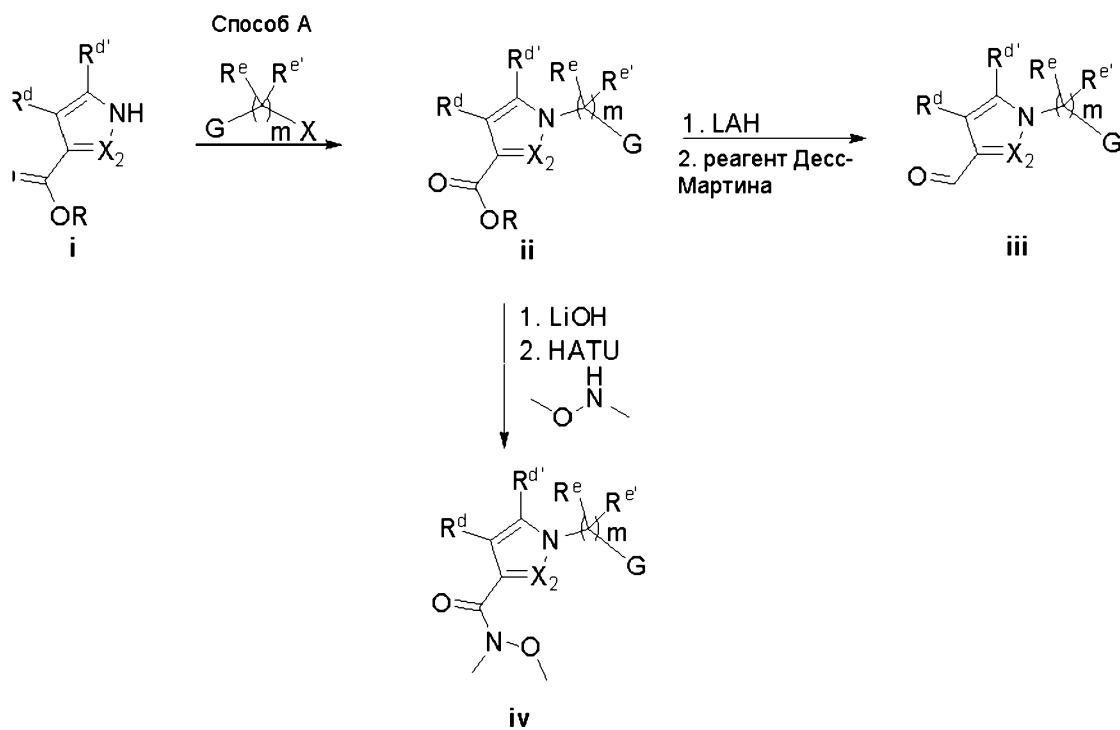
Лекарственные формы для локального или трансдермального введения соединения согласно настоящему описанию включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластиры. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, при необходимости. Офтальмические композиции, ушные капли и глазные капли также подразумеваются входящими в границы объема настоящего описания. Кроме того, настоящее описание подразумевает применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, обеспечивая контролируемую доставку соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены посредством растворения или распределения соединения в подходящей среде. Также могут быть использованы усилители абсорбции для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо посредством обеспечения мембранны, контролирующей скорость, либо посредством диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Общие способы синтеза и промежуточные соединения

Соединения согласно настоящему описанию могут быть получены по способам, известным специалистам в данной области техники, и/или со ссылкой на схемы, представленные ниже, и примеры синтеза. Иллюстративные схемы синтеза представлены ниже на схемах и в примерах.

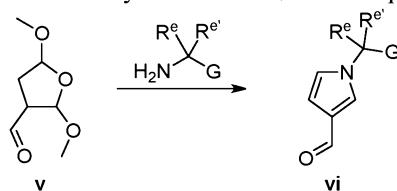
Схема 1

Общий способ получения альдегидов пиразольного и пиррольного ряда iii



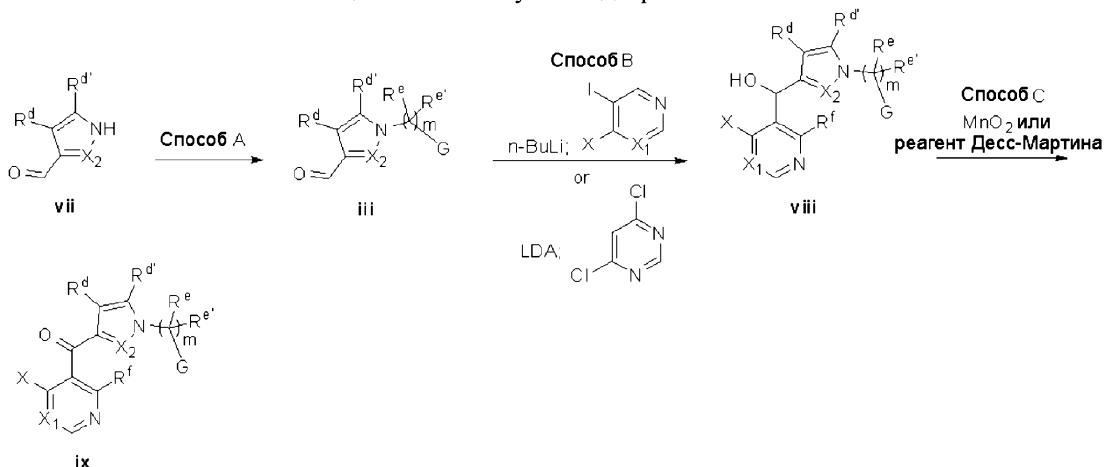
На схеме 1 описан общий способ получения замещенных пиразольных и пиррольных альдегидов iii, а также амида Вайнреба iv. Алкилирование i может обеспечивать соединения ii посредством обработки исходных соединений основанием, таким как DIEA, Cs₂CO₃ или K₂CO₃, в присутствии подходящего электрофила в растворителе, таком как ДМФА или ТГФ (способ А). В некоторых случаях, если m=0, то желаемое превращение также может быть осуществлено посредством стандартной реакции кросс-сочетания в присутствии меди (CuI, K₃PO₄). Последующее восстановление сложного эфира и повторное окисление в альдегид приводят к получению iii. Некоторые замещенные пирролы могут быть превращены в соответствующий амид Вайнреба iv посредством превращения в карбоновую кислоту с помощью оснований, таких как LiOH, KOH или NaOH, с последующим образованием амида.

Схема 2
Общий способ получения замещенных пирролов vi



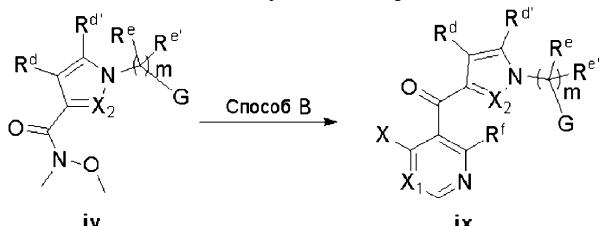
На схеме 2 показано, что N-замещенные пирролы vi могут быть получены посредством взаимодействия 2,5-диметокси-3-тетрагидрофуранкарбоксальдегида v с соответствующим образом замещенными третичными аминами в присутствии уксусной кислоты, как описано авторами Yoshida, M. et al. (публикация заявки PCT WO 2009/148004).

Схема 3
Общий способ получения диарилкетонов ix



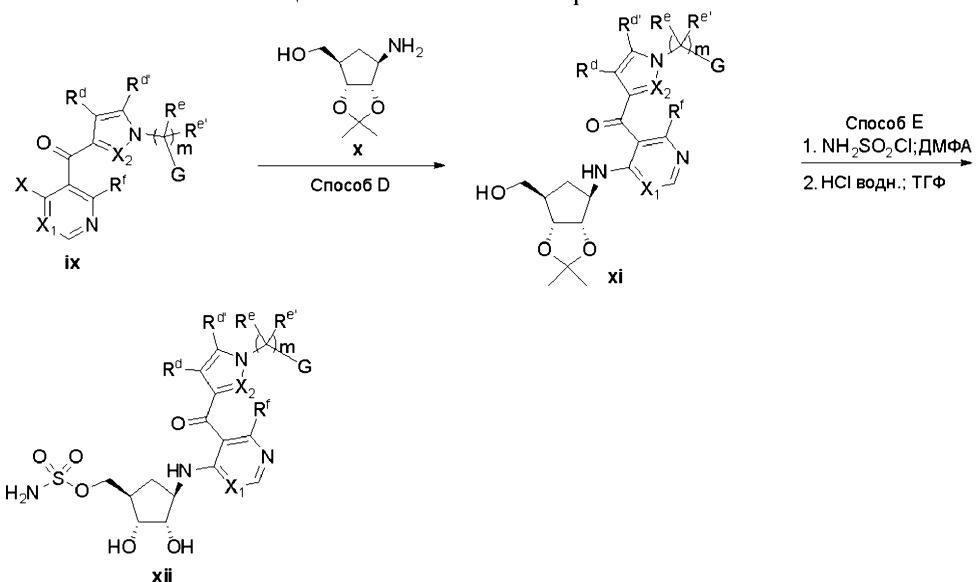
На схеме 3 изображен синтез промежуточных диарилкетонов ix. Пиразольные и пиррольные альдегиды vii могут быть N-алкилированы желаемым электрофилом по способу А. На указанной схеме способ А также может представлять собой арильное связывание между vii и арильиодидом с образованием iii. После литирирования бис-галогенированного пиримидина или пиридина может следовать присоединение альдегидов iii с образованием вторичных спиртов viii (способ B). Альдегиды iii, полученные по схеме 1, также могут быть вставлены на стадию 2 с получением viii по способу В. Окислительные условия (способ С: оксид марганца(IV) или периодинан Десс-Мартина) могут быть использованы для получения диарилкетонов ix.

Схема 4
Общий способ получения диарилкетонов ix



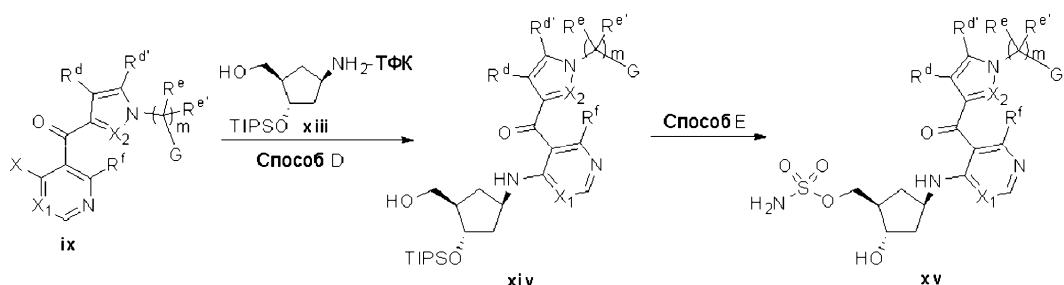
На схеме 4 показано, что таким же образом по способу В могут быть получены диарилкетоны ix из амида Вайнреба iv с применением способа В.

Схема 5



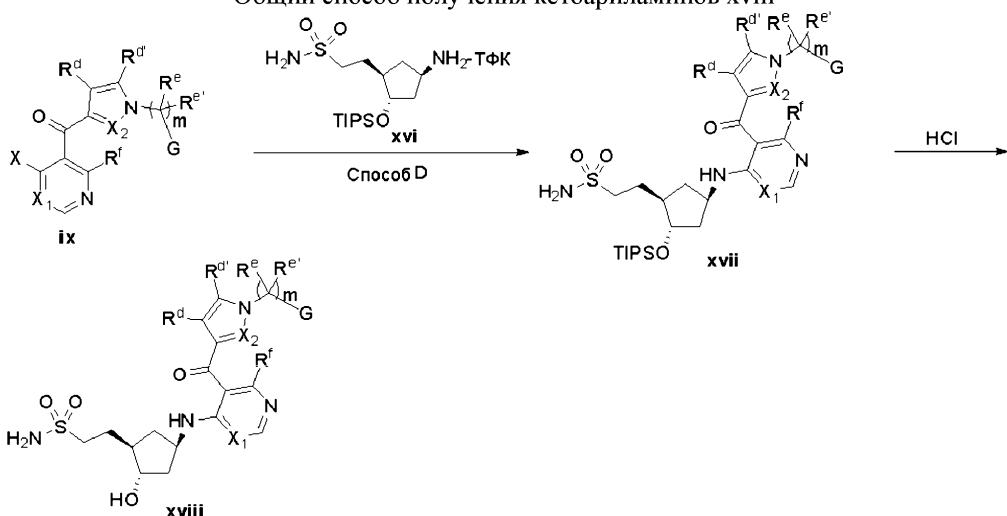
На схеме 5 представлен путь синтеза для получения соединений формулы xii. В способе D диарилкетоны ix могут быть обработаны (1R,2S,3R,4R)-1-амино-2,3-(изопропилиденил)дигидрокси-4-гидроксиметилцикlopентаном x (полученным в соответствии с Claiborne, C.F. et al.; публикация заявки PCT WO 2008/019124) в присутствии основания (K₂CO₃, DIEA, TEA) в полярном растворителе (iPrOH, PrOH, nBuOH, ДМФА). Двухстадийная последовательность, состоящая из сульфаминирования и снятия защиты с ацетонида в кислотных условиях (способ E), может завершать синтез кетопирамидинов xii.

Схема 6



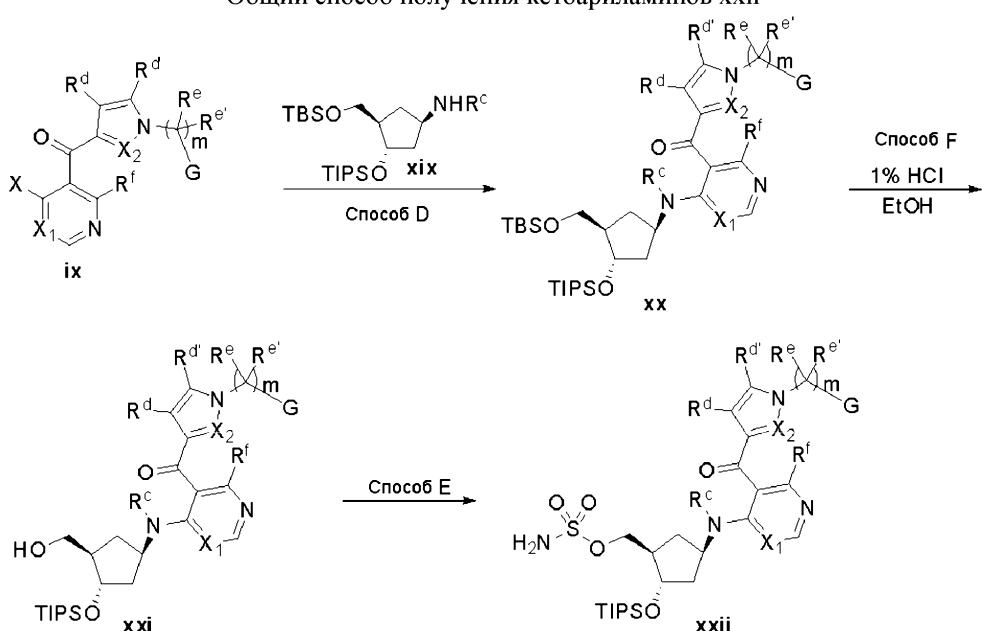
На схеме 6 представлен синтез соединений общей структуры XV. Диарилкетоны их могут быть связаны с ТФК солью циклопентиламина XIII в условиях способа D с образованием соединений XIV. Последующее применение способа E (сульфаминирование с последующим удалением TIPS) может приводить к получению соединений XV.

Схема 7
Общий способ получения кетоариламинов xviii



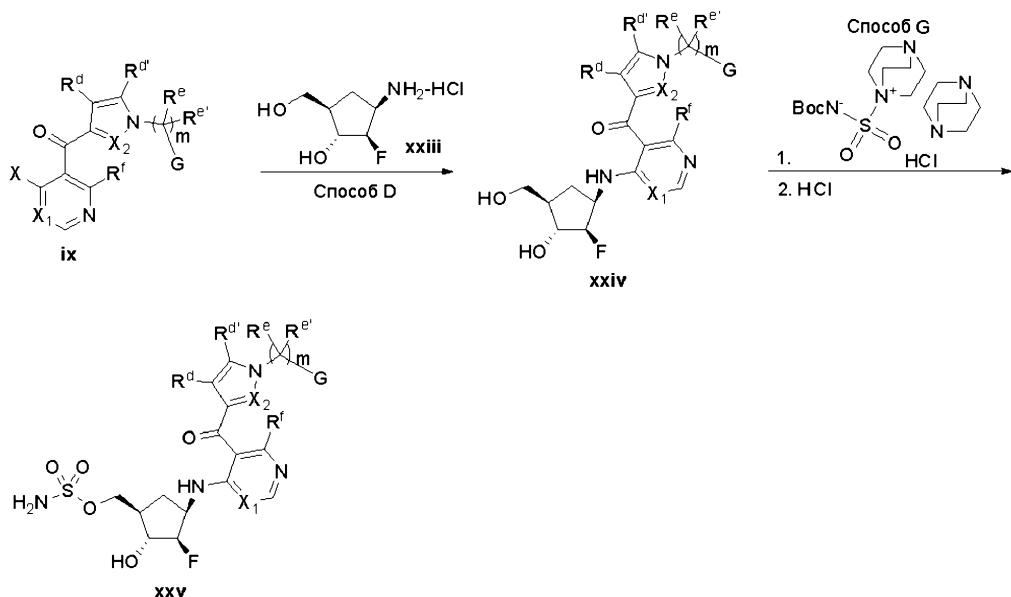
На схеме 7 показано, что аналогичным способом могут быть получены также сульфонамиды xviii. Диарилкетоны ix могут быть связаны с цикlopентениламином xvi с получением соединений формулы xvii (способ D). Удаление защитной группы TIPS у вторичного спирта завершает синтез xviii.

Схема 8
Общий способ получения кетоариламинов xxii



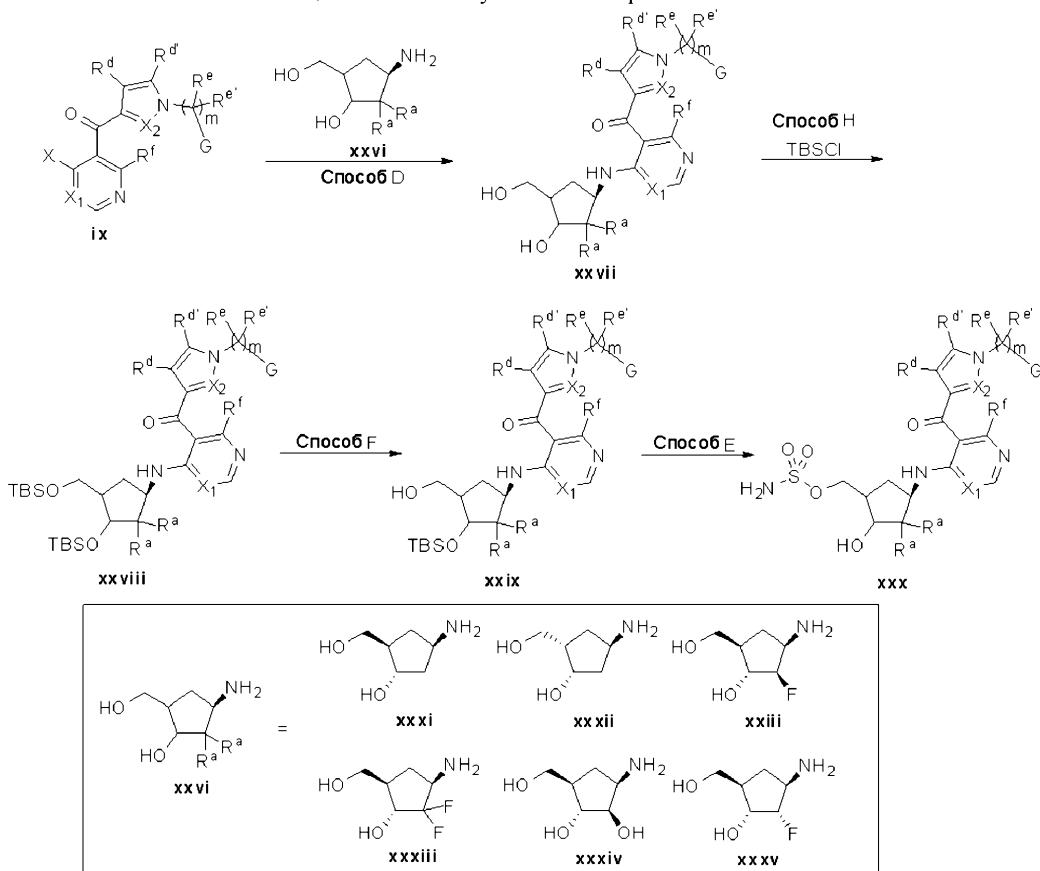
На схеме 8 описан способ получения соединений формулы xxii. По Способу D диарилкетоны ix могут быть связаны с цикlopентениламином xix с получением соответствующих ариламинов xx. На второй стадии указанные ариламины могут быть подвергнуты действию разбавленной кислоты в этаноле для селективного удаления защитной группы TBS в присутствии защитной группы TIPS (способ F). Сульфаминирование вновь образованного первичного спирта с последующим удалением защитной группы TIPS в кислотных условиях (способ E) приводит к получению соединений формулы xxii.

Схема 9
Общий способ получения кетоариламинов xxv



На схеме 9 представлен синтез фторированных соединений формулы xxv. Присоединение (1R,2R,3R,5R)-3-амино-2-фтор-5-(гидроксиметил)цикlopентанола xxiii (Biggadike, K. et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1988, 3, 549-554.; Borthwick, A.D. et al. J. Med. Chem. 1990, 33, 179-186.) к ix может приводить к образованию ариламинов xxiv. После селективного сульфаминирования первичного спирта посредством обработки модифицированным реагентом Бургесса (Armitage, I. et al. Org. Lett. 2012, 14, 2626-2629) может следовать обработка кислотой для удаления группы Boc у сульфамата (способ G), что приводит к синтезу фторированных соединений xxv.

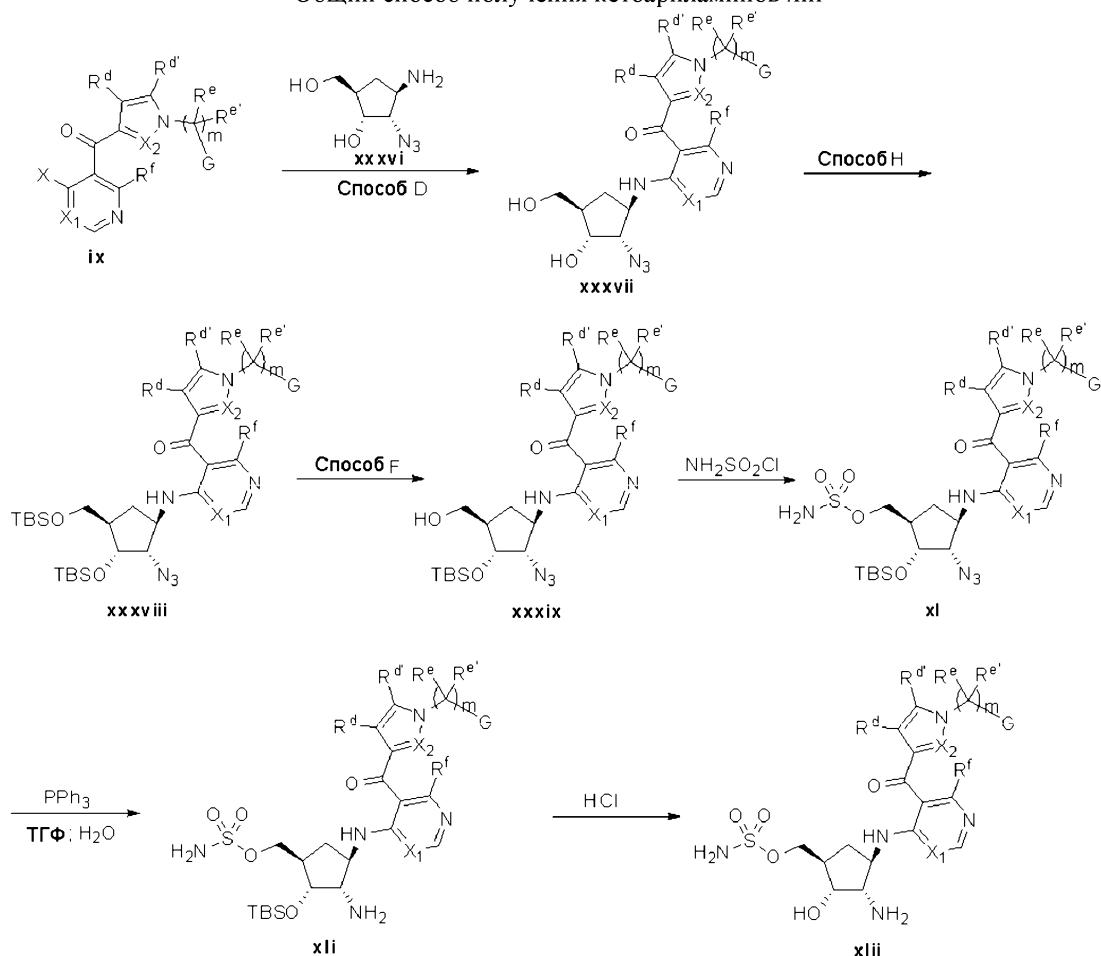
Схема 10
Общий способ получения кетоариламинов xxx



На схеме 10 изображен синтез соединений общей структуры xxx. Для присоединения цикlopентиламинов общей структуры xxvi к диарилкетонам ix может быть использован способ D. В ука-

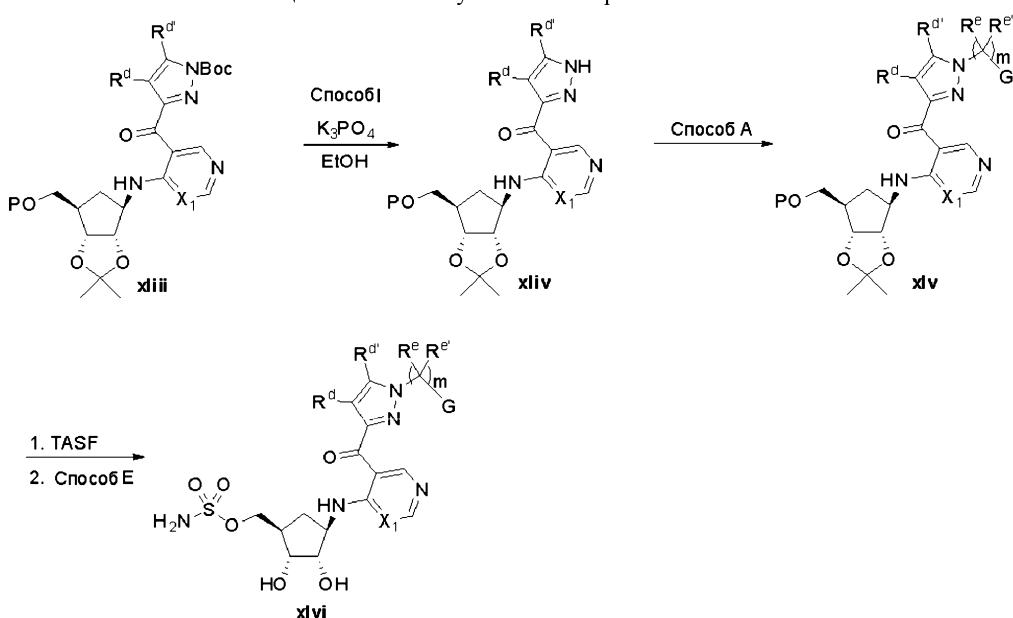
занной последовательности xxvi может представлять собой любой из циклопентиламинов xxxi, xxxii, xxxiii, xxxiv и xxxv (для xxxi см.: Ober, M. et al. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 18143-18149.; для xxxii см.: Armitage, I. et al., публикация заявки на патент США 2009/0036678; для xxiii, xxxiii, xxxv см.: Biggadike, K. et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1988, 3, 549-554.; Borthwick, A.D. et al. J. Med. Chem. 1990, 33, 179-186). Защита свободных спиртов может быть проведена посредством длительной обработки TBSCl в ДМФА (способ H) с получением соединений xxvii, которые затем подвергают селективному снятию защиты первичного простого сilyльного эфира, используя способ F при пониженной температуре (<4°C). Последующее сульфаминирование/кислотное снятие защиты (способ E) вторичного простого сilyльного эфира в соединении xxix может приводить к получению аналогов xxx.

Схема 11
Общий способ получения кетоариламинов xl



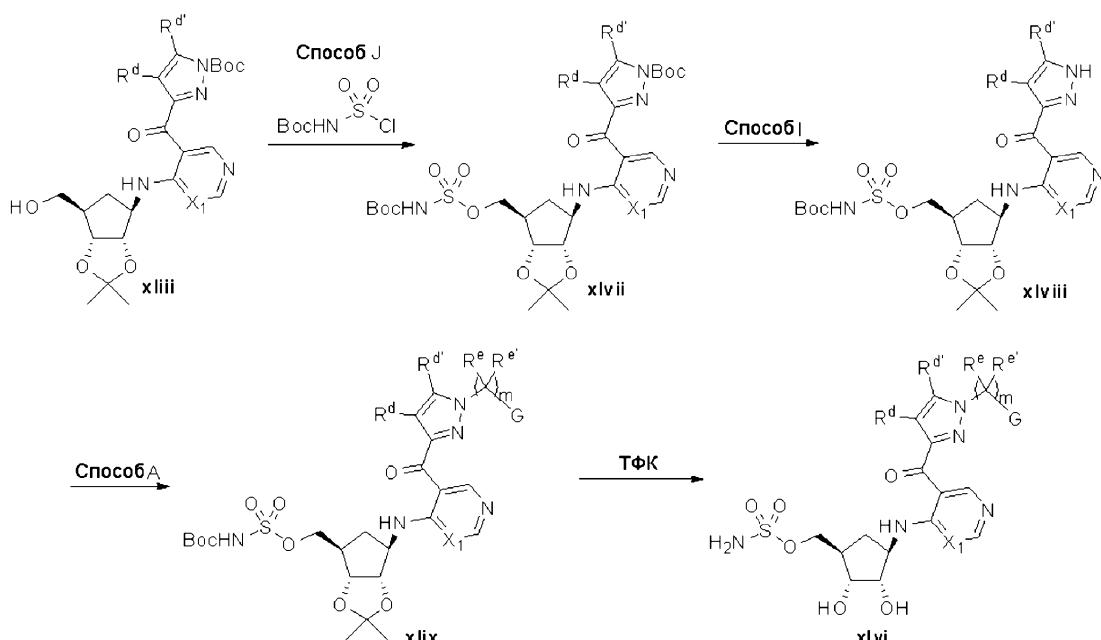
На схеме 11 представлен синтез кетоариламинов, имеющих аминогруппу в 2'-положении циклопентиламина. Аналогично схеме 10 азидсодержащий циклопентиламин xxvi может быть связан с диарилкетонами ix с образованием xxxvii. (Могут быть использованы получение xxxvi и адаптированный синтез указанных соединений, описанный в следующих публикациях: Biggadike, K. et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1988, 3, 549-554.; Borthwick, A.D. et al. J. Med. Chem. 1990, 33, 179-186). Стандартные манипуляции с защитными группами (способы E, F) с последующим сульфаминированием xxxix могут обеспечивать получение промежуточных соединений xl. Затем 2'-азид может быть восстановлен до соответствующего амина посредством восстановления Штаудингера с последующим удалением оставшихся защитных групп в кислотных условиях с образованием соединений xliii.

Схема 12
Общий способ получения кетоариламинов xlvi



На схеме 12 представлено применение дополнительного промежуточного соединения для получения пиразольных аналогов xlvi. Дополнительные промежуточные соединения xliii ($P = H$ или TBS) могут быть получены по способам, изображенными на схемах 3 и 5, с применением соответствующих Вос-защищенных промежуточных пиразолов. Удаление Вос-защитной группы может быть проведено обработкой K_3PO_4 в этаноле (способ I) с образованием промежуточных соединений xliv. Затем промежуточные соединения xliv могут быть алкилированы по способу A. Если $P = TBS$, то обработка xlvi подходящим источником фторида (TASF, TBAF) может обеспечивать удаление TBS-защитной группы. Последние стадии в указанной последовательности представляют собой способ E, посредством которого можно провести сульфаминирование и удаление ацетонида с получением соединений xlvi.

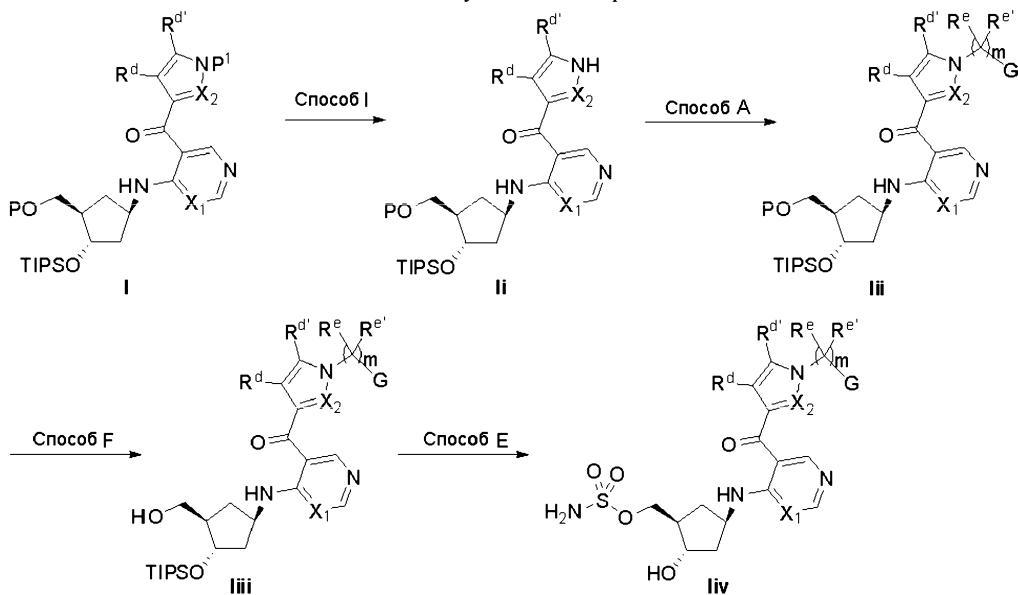
Схема 13
Общий способ для альтернативного синтеза кетоариламинов xlvi



На схеме 13 представлена последовательность альтернативного синтеза соединений xlvi. Промежуточные соединения xliii ($P = H$) могут быть превращены в Вос-защищенные сульфаматы xlvi посредством присоединения Вос-защищенного хлорсульфонамида (способ J). После удаления пиразольной Вос-защитной группы (способ I) может следовать алкилирование промежуточных соединений xlvi с получением промежуточных соединений xlvi (способ A). Окончательное снятие Вос-защитной группы и ацетонидных групп может быть проведено посредством обработки промежуточных соединений xlvi TFK с

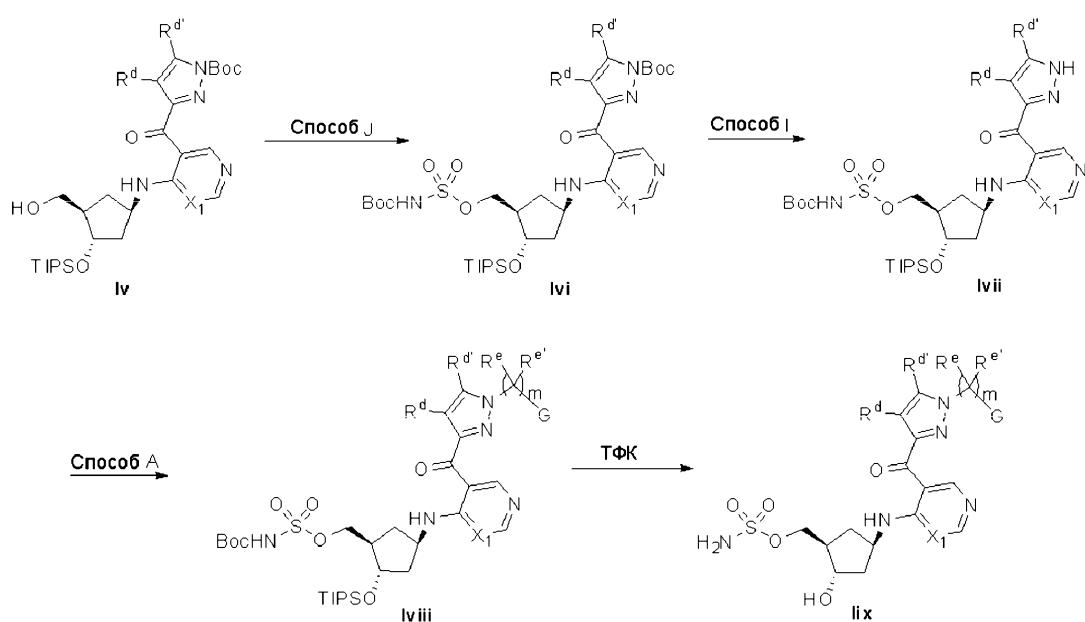
образованием аналогов общей структуры xlvi.

Схема 14
Общий способ получения кетоариламинов liv



Аналогичным образом, на схеме 14 представлено применение дополнительных промежуточных соединений для синтеза аналогов liv. Дополнительные промежуточные соединения Ii могут быть получены по способам, представленным на схемах 3 и 6 или на схемах 3 и 8, с применением соответствующим образом защищенных промежуточных пиразолов и пирролов. В соединениях I P может представлять собой либо TBS, либо H, а P¹ может представлять собой либо Вос (пиразол, пиррол), либо тозил (пиррол). Первая стадия в указанной последовательности (удаление азотзащитной группы в гетероцикле) может быть проведена по способу I с образованием соединений li. В указанной последовательности способ I относится либо к удалению Вос-защитной группы (пиразол: K₃PO₄/EtOH; пиррол: K₂CO₃/MeOH), либо к удалению тозильной группы (пиррол: K₂CO₃/MeOH). Затем может быть использован способ A для алкилирования промежуточных соединений li с получением соединений iii. Если P = TBS, то обработка соединений iii по способу F может обеспечивать удаление TBS-защитной группы с образованием промежуточных соединений iii. Применение способа E (сульфаминирование с последующим снятием защиты TIPSO-эфира) может завершать синтез соединений liv.

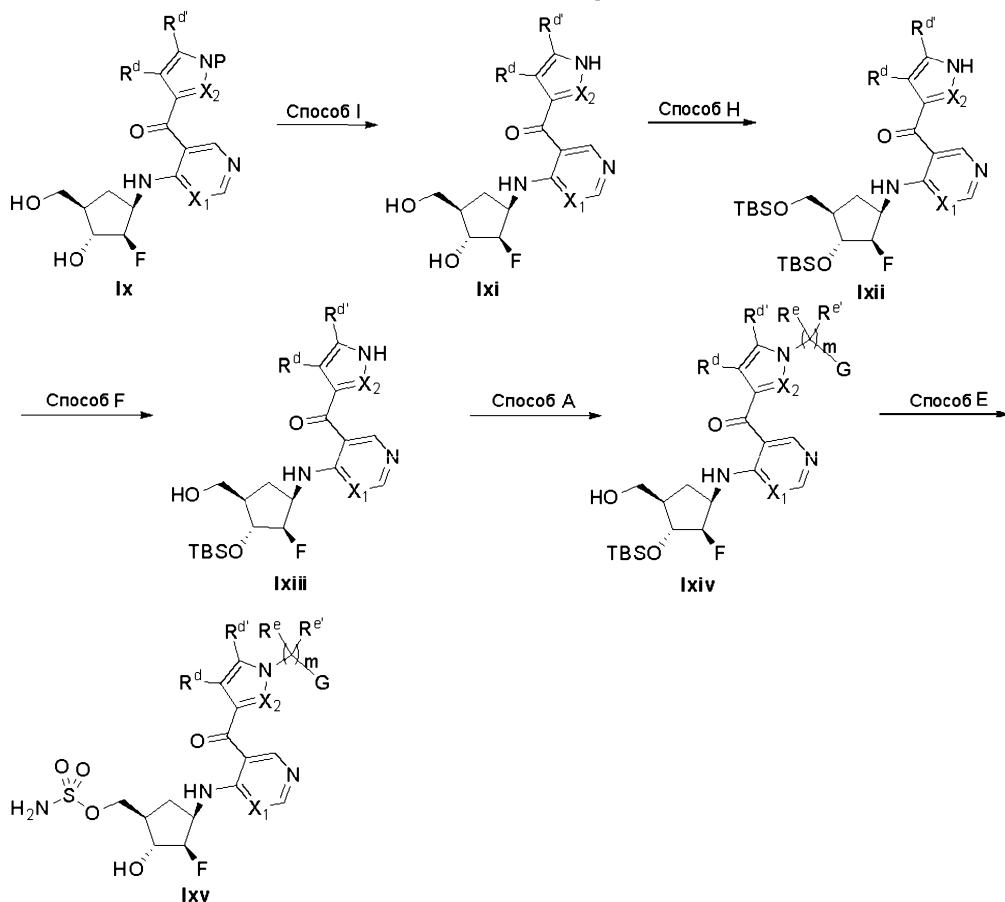
Схема 15
Общий способ получения кетоариламинов lix



На схеме 15 представлен альтернативный способ синтеза пиразольных аналогов lix. Промежуточные соединения Iv могут быть превращены в Вос-защищенные сульфаматы Ivii по способу J. Способ I может быть использован для удаления пиразольной Вос-защитной группы, а последующее алкилирова-

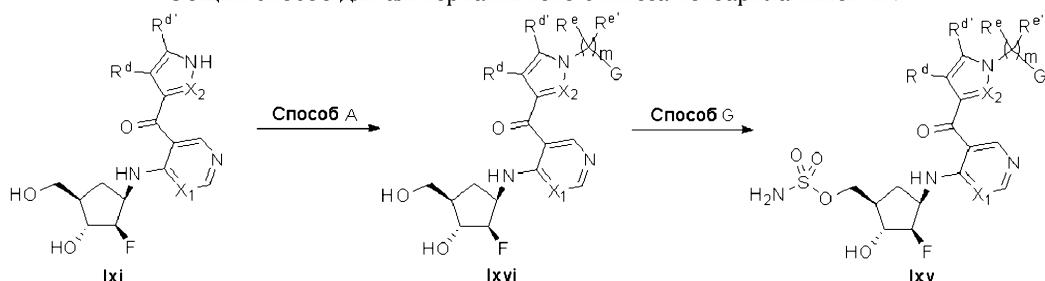
ние промежуточных соединений *Ivii* по способу А может приводить к образованию соединений *Iviii*. Удаление защитных групп Вос и TIPS посредством обработки кислотой может завершать образование аналогов общей структуры *Iix*.

Схема 16
Общий способ синтеза кетоариламинов *Ivx*



На схеме 16 также представлено применение дополнительного промежуточного соединения для получения аналога. В данном случае промежуточные соединения *Ix* могут быть использованы для синтеза фторированных аналогов *Ivx*. Дополнительные промежуточные соединения *Ix* могут быть получены с применением способов, изображенных на схемах 3 и 9, с применением соответствующим образом защищенных промежуточных пиразолов и пирролов. Удаление азотзащитной группы в гетероцикле может быть проведено по способу I с образованием соединений *Ixi*. Способ I может относиться к удалению Вос-защитной группы, если гетероцикл представляет собой пиразол ($K_3PO_4/EtOH$), или к удалению тозильной группы, если гетероцикл представляет собой пиррол ($K_2CO_3/MeOH$). Применение способа H может ускорять защиту спиртов в виде TBS-эфиров с образованием промежуточных соединений *Ixii*. После удаления первичной силильной защитной группы (способ F) может следовать алкилирование азотного гетероцикла (способ A) с получением промежуточных соединений *Ixiv*. Указанные две стадии также могут быть проведены в обратном порядке (алкилирование с последующим снятием защиты). И снова, последние стадии в указанной последовательности представляют собой применение способа E (сульфамирование, удаление TBS) с образованием соединений *Ivx*.

Схема 17
Общий способ для альтернативного синтеза кетоариламинов *Ivx*



Альтернативно, на схеме 17 показано, что промежуточные соединения *Ixi* могут быть алкилированы (способ А) с образованием промежуточных соединений *Ixvi*. Первичный спирт *Ixvi* может быть затем

сульфамирирован селективным образом по способу G, завершая образование фторированных аналогов
lxv.

Получение иллюстративных соединений

Определения.

AA	Метод ЖХМС с применением ацетата аммония
водн.	водный
Вос	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
C	Цельсий
ДХМ	дихлорметан
DIBAl-H	диизобутилалюминия гидрид
DIEA	диизопропилэтиламин
DMA	диметилацетамид
DMAP	4-диметиламинопиридин
ДМФА	диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид

EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
FA	Метод ЖХМС с применением муравьиной кислоты
ч.	час(-ы)
HATU	(<i>O</i> -(7-азабензотриазол-1-ил)- <i>N,N,N',N'</i> -тетраметилурония гексафторфосфат)
IC ₅₀	50% ингибирующая концентрация
LAH	алюмогидрид лития
ЖХМС	жидкостная хроматомасс-спектрометрия
LDA	дизопропиламид лития
<i>m/z</i>	масса к заряду
мин.	минута(-ы)
NBS	N-бромсукцинимид
NMP	N-метилпирролидин
PPTS	пиридиния пара-толуолсульфонат
RBF	круглодонная колба
rt	комнатная температура
TBS	<i>tert</i> -бутилдиметилсилил
TBAF	тетра- <i>n</i> -бутиламмония фторид
TEA	триэтиламин
ТФК	трифтормукусная кислота
ТГФ	тетрагидрофуран
TIPS	триизопропилсилил
TCX	тонкослойная хроматография
Тозил	п-толуолсульфонил

Аналитические методы

Условия ЯМР.

Спектры ¹Н ЯМР записывали на приборе Bruker 300 или 400 МГц, если не указано иное.

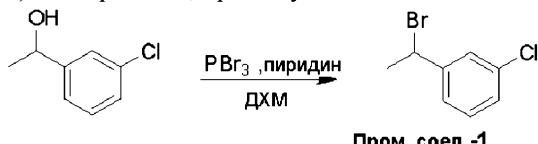
Условия ЖХМС.

Данные ЖХМС записывали на системе ВЭЖХ Agilent серии 1100 или на системе СВЭЖХ Waters Acquity, подключенной к масс-спектрометру Waters ZQ. Использовали различные градиенты и время записи хроматограмм для наилучшей характеристики соединений в обращенно-фазовых условиях с применением колонок C18. Состав подвижных фаз основан на смесях воды/MeCN, содержащих один из двух модификаторов: 0,1% муравьиной кислоты (методы, обозначенные FA) или 10 мМ ацетата аммония (методы, обозначенные AA). Пример использованной программы ВЭЖХ с градиентом FA: запись от 100% А до 100% В со скоростью потока 1 мл/мин за 16,5 мин, где А = 99% воды + 1% MeCN + 0,1% муравьиной кислоты и В = 95% MeCN + 5% воды + 0,1% муравьиной кислоты.

Специалистам в данной области техники понятно, что возможны модификации градиента, длины колонки и скорости потока и что некоторые условия могут быть более подходящими для характеристики соединений, чем другие, в зависимости от анализируемых химических соединений.

Описанные исходные соединения либо приобретали у коммерческих поставщиков, либо получали по описанным в литературе способам, если указана цитата.

Пример 1. 1-(1-Бромэтил)-3-хлорбензол, промежуточное соединение 1



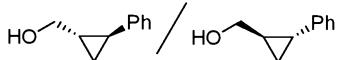
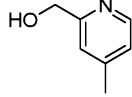
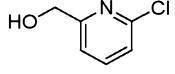
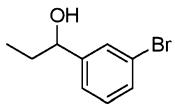
Стадия 1. 1-(1-Бромэтил)-3-хлорбензол, промежуточное соединение 1.

К раствору м-хлорфенилметилкарбина (0,50 г, 3,2 ммоль) и пиридина (0,052 мл, 0,64 ммоль) в ДХМ (10 мл) при -75°C по каплям добавили трибромид фосфора (0,30 мл, 3,2 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин и оставили стоять в морозильнике при -25°C в течение ночи. Затем смесь поместили на ледяную баню и медленно добавили 3 мл воды. Смесь разделили между ДХМ и водой. Органический слой последовательно промыли водой, 1 M NaHCO₃ и насыщенным солевым раствором, высушали над Na₂SO₄, отфильтровали, а затем концентрировали с получением 1-(1-бромэтил)-3-хлорбензола (700 мг, 100%).

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,43 (с, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 7,28-7,24 (м, 2H), 5,13 (к, J=6,9 Гц, 1H), 2,03 (д, J=6,9 Гц, 3H).

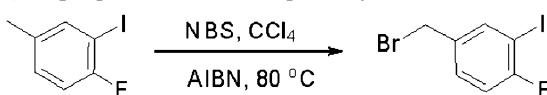
Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанных исходных соединений. В некоторых случаях вместо описанных в примере 1 условий реакции использовали стандартные условия бромирования с применением NBS/PPh₃ в ДХМ или СBr₄/PPh₃ в ДХМ.

Исходное соединение	Название / № соединения	Характеристики
	2-Бром-3-пентин / Промежуточное соединение 2	¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ 4,67 – 4,57 (м, 1H), 1,91 – 1,87 (м, 6H).
	1-Бром-3-(1-бромэтил)бензол / Промежуточное соединение 3	¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ 7,58 (с, 1H), 7,42 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 7,21 (т, J = 7,9 Гц, 1H), 5,12 (к, J = 6,9 Гц, 1H), 2,02 (д, J = 6,9 Гц, 3H).
	(1R,2R)-1-(Бромметил)-2-метилциклогексан и (1S,2S)-1-(Бромметил)-2-метилциклогексан / Промежуточное соединение 4	¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ 3,40 – 3,28 (м, 2H), 1,06 (д, J = 6,0 Гц, 3H), 1,04 – 0,96 (м, 1H), 0,81 – 0,70 (м, 1H), 0,55 – 0,47 (м, 2H).
	3-(Бромметил)тетрагидрофуран / Промежуточное соединение 5	¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ 3,94 – 3,86 (м, 2H), 3,82 –

		3,74 (м, 1H), 3,60 (дд, J = 9,0, 5,7 Гц, 1H), 3,45 – 3,35 (м, 2H), 2,76 – 2,63 (м, 1H), 2,13 (дтд, J = 13,0, 8,0, 5,4 Гц, 1H), 1,69 (дт, J = 13,0, 7,1 Гц, 1H).
 (смесь <i>транс</i> -изомеров)	(1R,2R)-2-(Бромметил)циклогексилбензол и (1S,2S)-2-(Бромметил)циклогексилбензол / Промежуточное соединение 6	¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ 6,99 – 7,51 (м, 5H), 3,55 (дд, J = 10,2, 7,4 Гц, 1H), 3,45 (дд, J = 10,2, 7,8 Гц, 1H), 1,90 – 2,04 (м, 1H), 1,63 (м, 1H), 1,25 (м, 1H), 1,06 (дт, J = 9,0, 5,4 Гц, 1H).
	2-(Бромметил)-4-метилпиридин / Промежуточное соединение 7	¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ 8,43 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,26 (с, 1H), 7,03 (д, J = 4,6 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 2,36 (с, 3H).
	2-(Бромметил)-6-хлорпиридин / Промежуточное соединение 8	¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ 7,66 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 7,38 (дд, J = 7,6, 0,7 Гц, 1H), 7,26 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 4,49 (с, 2H).
	1-Бром-3-(1-бромопропил)бензол / Промежуточное соединение 9	¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ 7,54 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,41 (ддд, J = 7,9, 1,9, 1,1

		Гц, 1H), 7,34 – 7,29 (м, 1H), 7,21 (т, $J = 7,8$ Гц, 1H), 4,79 (дд, $J = 7,9$, 6,9 Гц, 1H), 2,33 – 2,20 (м, 1H), 2,13 (дп, $J = 14,3$, 7,2 Гц, 1H), 1,00 (т, $J = 7,3$ Гц, 3H).
	2-Бром-6-(1-бромэтил)пиридин / Промежуточное соединение 109	¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ 7,64 – 7,53 (м, 1H), 7,47 (д, $J = 7,3$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J = 7,8$ Гц, 1H), 5,19 (к, $J = 6,9$ Гц, 1H), 2,07 (д, $J = 6,9$ Гц, 3H).
	4-Бром-2-(бромметил)пиридин / Промежуточное соединение 110	¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ 8,42 (д, $J = 5,3$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J = 5,3$, 1,8 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H).
	2-(Бромметил)-4-хлорпиридин / Промежуточное соединение 111	¹ Н ЯМР (ДМСО) δ 8,54 (д, $J = 5,3$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J = 1,6$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J = 5,4$, 2,0 Гц, 1H), 4,69 (с, 2H).

Пример 2. 4-(Бромметил)-1-фтор-2-йодбензол, промежуточное соединение 10



Пром. соед. 10

Стадия 1. 4-(Бромметил)-1-фтор-2-йодбензол, промежуточное соединение 10.

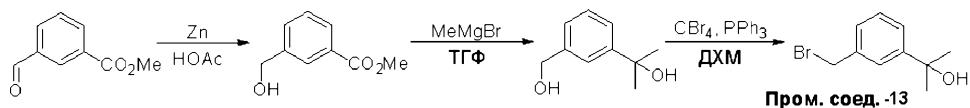
Смесь 4-фтор-3-йодтолуола (5 г, 21 ммоль), NBS (3,77 г, 21 ммоль) и азо-бис-изобутиронитрила (35 мг, 0,21 ммоль) в CCl₄ (30 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением 4-(бромметил)-1-фтор-2-йодбензола (1,7 г, 26%).

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,78-7,80 (м, 1H), 7,32-7,37 (м, 1H), 7,00-7,05 (м, 1H), 4,41 (с, 2H).

Соединения, перечисленные в таблице, получили по таким же способам, как описано выше, исходя из указанных исходных соединений.

Исходное соединение	Название / № соединения	Характеристики
	1-(Бромметил)-3-(<i>терт</i>-бутил)бензол / Промежуточное соединение 11	¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ 7,21 - 7,41 (м, 4H), 4,52 (с, 2H), 0,28 (с, 9H).
Ball, L.T. et al. <i>Chem. Eur. J.</i> 2012, 18, 2931-2937.	(3-(Бромметил)фенил)т trimetilsilan / Промежуточное соединение 12	¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ 7,30 - 7,53 (м, 4H), 4,52 (с, 2H), 1,33 (с, 9H).

Пример 3. 2-[3-(Бромметил)фенил]пропан-2-ол, промежуточное соединение 13



Стадия 1. Метиловый эфир 3-гидроксиметилбензойной кислоты.

Метил 3-формилбензоат (1,64 г, 10,0 ммоль) растворили в уксусной кислоте (30 мл) и к этому раствору добавили цинк (3,9 г, 60 ммоль) при комнатной температуре. Затем оставили перешиваться при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученное твердое вещество отфильтровали и вылили в 1н. HCl (100 мл). Смесь экстрагировали DCM (2×). Затем объединенные органические слои концентрировали и очистили неочищенный продукт на силикагеле с получением метилового эфира 3-гидроксиметилбензойной кислоты (0,94 г, 57%).

Стадия 2. 2-[3-(Гидроксиметил)фенил]пропан-2-ол.

Метиловый эфир 3-гидроксиметилбензойной кислоты (0,94 г, 5,7 ммоль) растворили в ТГФ (70 мл) и охладили раствор до 0°C. К полученному раствору по каплям добавили метилмагнийбромид (3,0 М раствор в эфире; 9,4 мл, 28 ммоль). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры, а затем перемешивали в течение 4 ч. Затем реакцию погасили насыщенным раствором NH₄Cl (водн.) и экстрагировали смесь DCM (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением 2-[3-(гидроксиметил)фенил]пропан-2-ола (0,82 г, 87%).

Стадия 3. 2-[3-(Бромметил)фенил]пропан-2-ол, промежуточное соединение 13.

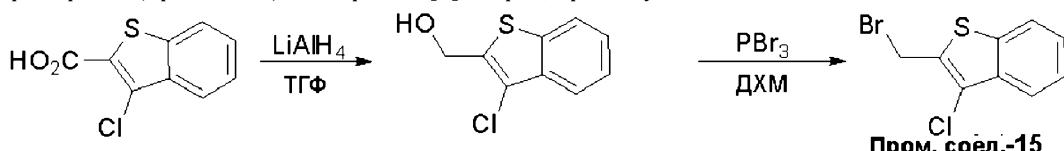
2-[3-(Гидроксиметил)фенил]пропан-2-ол (0,82 г, 4,9 ммоль) и тетрабромид углерода (0,49 г, 1,5 ммоль) растворили в DCM (30 мл). К полученному раствору добавили трифенилфосфин (0,39 г, 1,5 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и очистили неочищенную смесь на силикагеле с получением 2-[3-(бромметил)фенил]пропан-2-ола (0,40 г, 36%).

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,56 (с, 1H), 7,35 (м, 2H), 7,31 (дт, J=3,5, 1 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 1,61 (с, 6H).

Соединение, указанное в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя на стадии 2 из указанных исходных соединений:

Исходное соединение	Название / № соединения	Характеристики
	2-[6-(Бромметил)пиридин-2-ил]пропан-2-ол / Промежуточное соединение 14	¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ 7,71 (дд, J = 9,5, 6,0 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 10,9 Гц, 1H), 7,22 (д, J = 7,6, 1H), 4,77 (с, 2H), 1,56 (с, 6H).

Пример 4. 2-(Бромметил)-3-хлорбензо[b]тиофен, промежуточное соединение 15



Стадия 1. (3-хлор-1-бензотиен-2-ил)метанол.

В круглодонную колбу добавили 3-хлор-1-бензотиофен-2-карбоновую кислоту (1,0 г, 4,7 ммоль) в ТГФ (15 мл) и охладили до 0°C. Затем медленно добавили алюмогидрид лития (2,0 М раствор в ТГФ; 2,35 мл, 4,70 ммоль) и перемешивали полученную смесь при 0°C в течение 1 ч. Затем добавили дополнительное количество алюмогидрида лития (2,0 М раствор в ТГФ; 2,0 мл, 4,0 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакцию медленно погасили водой и насыщенным раствором соли Рошель и перемешивали смесь в течение 30 мин. Затем реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали с получением (3-хлор-1-бензотиен-2-ил)метанола (0,53 г, 56%).

Стадия 2. 2-(Бромметил)-3-хлорбензо[b]тиофен, промежуточное соединение 15.

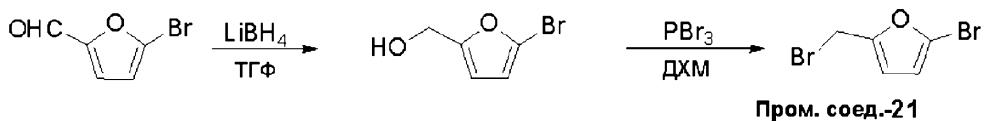
К раствору (3-хлор-1-бензотиен-2-ил)метанола (0,25 г, 1,26 ммоль) и пиридина (0,020 мл, 0,25 ммоль) в DCM (5 мл) при -75°C по каплям добавили трибромид фосфора (0,13 мл, 1,38 ммоль). Смесь перемешивали при -75°C в течение 1 ч. Смесь оставили стоять в морозильнике (при -25°C) в течение 2 ч. Смесь охладили до 0°C и медленно погасили водой (3 мл). Затем смесь разделили между DCM и водой. Отделенный органический слой последовательно водой, 1 М NaHCO₃ и насыщенным солевым раствором. Затем раствор высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали с получением

2-(бромметил)-3-хлорбензо[b]тиофена (0,33 г, 100%). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки (см. пример 88).

Соединения, перечисленные в таблице, получили по таким же способам, как описано выше, исходя на первой стадии из указанных исходных соединений. В некоторых случаях вместо описанных для стадии 2 условий реакции использовали стандартные условия бромирования с применением $\text{CBr}_4/\text{PPh}_3$ в ДХМ.

Исходное соединение	Название / № соединения	Характеристики
	2-(Бромметил)-5-(трифторметил)тиофен / Промежуточное соединение 16	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,30 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 4,70 (с, 2H).
	4-(Бромметил)-2-(трифторметил)пиридин / Промежуточное соединение 17	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 8,72 (д, $J = 5,0$ Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,51 (дд, $J = 5,0, 1,2$ Гц, 1H), 4,45 (с, 2H).
	4-(3-(Бромметил)фенил)морфолин / Промежуточное соединение 18	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,22 - 7,27 (м, 1H), 6,83 - 6,93 (м, 3H), 4,46 (с, 2H), 3,85 - 3,88 (м, 4H), 3,16 - 3,19 (м, 4H).
	2-(Бромметил)-5-хлортиофен / Промежуточное соединение 19	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,88 (д, $J = 4$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J = 4$ Гц, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,85 - 3,88 (м, 4H), 3,16 - 3,19 (м, 4H).
	2-(Бромметил)-3-хлортиофен / Промежуточное соединение 20	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,31 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J = 5,4$ Гц, 1H), 4,68 (с, 2H).

Пример 5. 2-Бром-5-(бромметил)фуран, промежуточное соединение 21



Стадия 1. 5-Бром-фуран-2-ил-метанол.

В круглодонную колбу добавили борогидрид лития (0,052 г, 2,4 ммоль) и ТГФ (18 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем добавили 5-бром-2-фуральдегид (0,42 г, 2,4 ммоль) и оставили смесь нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 16 ч. Осторожно добавили 1 M HCl (водн.), чтобы погасить реакцию. Затем добавляли твердый NaCl до насыщения раствора и экстрагировали смесь EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO_4 и концентрировали с получением 5-бромфуран-2-ил-метанола (0,38 г, 90%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,16 (с, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,44 (с, 2H).

Стадия 2. 2-Бром-5-(бромметил)фуран, промежуточное соединение 21.

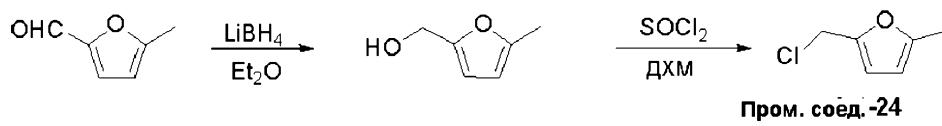
В круглодонную колбу добавили 5-бромфуран-2-ил-метанол (0,38 г, 2,1 ммоль), эфир (15 мл) и трибромид фосфора (0,20 мл, 2,2 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем добавили воду и экстрагировали смесь EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO_4 и концентрировали с получением 2-бром-5-(бромметил)фурана (0,45 г, 87%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,28 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 6,19 (д, $J=3,3$ Гц, 1H), 4,37 (с, 2H).

Соединения, перечисленные в таблице, получили по таким же способам, как описано выше, исходя из указанных исходных соединений.

Исходное соединение	Название / № соединения	Характеристики
	2-(Бромметил)-5-(метоксиметил)фуран / Промежуточное соединение 22	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,37 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J = 3,2$ Гц, 1H), 4,51 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,44 – 3,37 (с, 3H).
	2-(Бромметил)-5-хлорфуран / Промежуточное соединение 23	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,40 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 6,15 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 4,46 (с, 2H).

Пример 6. 2-(Хлорметил)-5-метилфуран, промежуточное соединение 24



Стадия 1. 5-Метил-2-фуранметанол.

В круглодонную колбу добавили борогидрид лития (0,10 г, 4,5 ммоль) и диэтиловый эфир (10 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин, затем добавили 5-метил-2-фуранкарбоксальдегид (0,50 г, 4,5 ммоль), оставили смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Осторожно добавили 1 М HCl (водн.), чтобы погасить реакцию. Затем добавляли твердый NaCl до насыщения раствора и экстрагировали смесь эфиром (2×). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO_4 и концентрировали с получением 5-метил-2-фуранметанола (0,38 г, 90%).

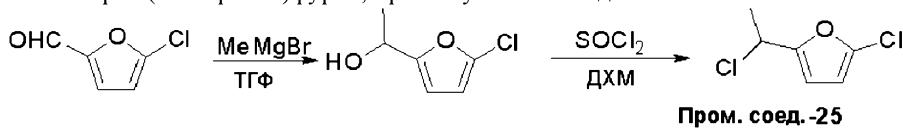
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,18 (д, $J = 3,0$ Гц, 1H), 5,93 (д, $J = 2,9$ Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 2,30 (с, 3H).

Стадия 2. 2-(Хлорметил)-5-метилфуран, промежуточное соединение 24.

В круглодонную колбу добавили 5-метил-2-фуранметанол (0,13 г, 1,1 ммоль), ДХМ (15 мл) и ТЕА (0,16 мл, 1,1 ммоль). Полученную реакционную смесь охладили на ледяной бане и по каплям добавили тионилхлорид (0,10 мл, 1,4 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 45 мин, после чего добавили воду. Органический слой отделили, высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением 2-(хлорметил)-5-метилфурана (0,15 г, 100%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,31-6,25 (м, 1H), 5,95 (м, 1H), 4,59 (с, 2H), 2,33 (с, 3H).

Пример 7. 2-Хлор-5-(1-хлорэтил)фуран, промежуточное соединение 25



Стадия 1. 1-(5-Хлор-2-фурил)этанол.

В круглодонную колбу добавили 5-хлор-2-фуранальдегид (0,74 г, 5,7 ммоль) и ТГФ (35 мл). Полученную реакционную смесь охладили до 0°C и по каплям добавили метилмагнийбромид (3,0 М раствор в эфире; 3,5 мл, 10,50 ммоль). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 25 мин и погасили реакцию добавлением насыщенного раствора NH_4Cl . Смесь экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO_4 и концентрировали с получением 1-(5-хлор-2-фурил)этанола (0,82 г, 99%).

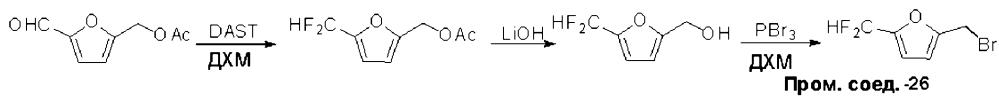
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,13 (дд, $J = 3,3, 0,7$ Гц, 1H), 6,01 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 4,71 (к, $J = 6,4$ Гц, 1H), 2,56 (с, 1H), 1,42 (д, $J = 6,6$ Гц, 3H).

Стадия 2. 2-Хлор-5-(1-хлорэтил)фуран, промежуточное соединение 25.

К раствору 1-(5-хлор-2-фурил)этанола (0,49 г, 3,3 ммоль) в ДХМ (30 мл) при 0°C по каплям добавили тионилхлорид (0,49 мл, 6,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем при комнатной температуре в течение ночи. Добавили воду (20 мл) и насыщенный раствор NaHCO_3 (30 мл). Органический слой отделили, высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением 2-хлор-5-(1-хлорэтил)фурана (0,55 г, 100%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 6,33 (дд, $J = 3,3, 0,7$ Гц, 1H), 6,14 (д, $J = 3,3$ Гц, 1H), 5,14-5,05 (м, 1H), 1,87 (д, $J = 6,9$ Гц, 3H).

Пример 8. 2-(Бромметил)-5-(дифторметил)фуран, промежуточное соединение 26



Стадия 1. [5-(Дифторметил)-2-фурил]метилацетат.

5-Ацетоксиметил-2-фуранальдегид (3,0 г, 18 ммоль) растворили в ДХМ (50 мл) и добавили к раствору дистиламиносеры трифторид (DAST) (4,3 г, 27 ммоль) при 0°C. Затем реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Затем смесь погасили водой и экстрагировали ДХМ (50 мл). Органический слой концентрировали и очистили полученный остаток на силикагеле с получением [5-(дифторметил)-2-фурил]метилацетата (2,2 г, 66%).

Стадия 2. [5-(Дифторметил)-2-фурил]метанол.

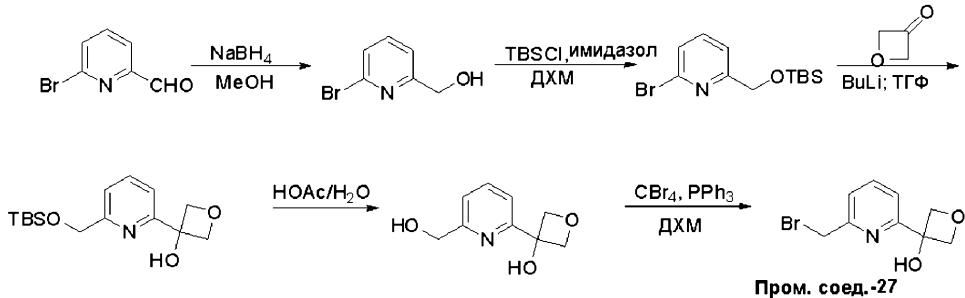
[5-(Дифторметил)-2-фурил]метилацетат (2,2 г, 11,8 ммоль) растворили в метаноле (30 мл) и добавили раствор гидроксида лития (0,85 г, 35 ммоль) в воде (10 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрировали для удаления метанола, а оставшуюся водную смесь нейтрализовали добавлением 1н. HCl (50 мл). Смесь экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои высушали над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением [5-(дифторметил)-2-фурил]метанола (1,1 г, 61%).

Стадия 3. 2-(Бромметил)-5-(дифторметил)фуран, промежуточное соединение 26.

[5-(Дифторметил)-2-фурил]метанол (1,1 г, 7,2 ммоль) и трибромида фосфора (1,0 мл, 10,8 ммоль) растворили в ДХМ (30 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и очистили неочищенную смесь на силикагеле с получением 2-(бромметил)-5-(дифторметил)фурана (0,98 г, 65%).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6,65-6,62 (м, 1H), 6,45-6,50 (м, 2H), 4,50 (с, 2H).

Пример 9. 3-[6-(Бромметил)пиридин-2-ил]оксетан-3-ол, промежуточное соединение 27



Стадия 1. 6-Бром-2-(гидроксиметил)пиридин.

6-Бром-2-пиридинкарбоксальдегид (2,8 г, 15 ммоль) растворили в метаноле (30 мл) и охладили до 0°C. Частями добавляли тетрагидроборат натрия (0,87 г, 23 ммоль) в течение 5 мин. Затем перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем раствор вылили в воду (80 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (3×). Объединенные органические слои промыли водой, а затем концентрировали с получением 6-бром-2-(гидроксиметил)пиридинина (2,5 г, 88%).

Стадия 2. 2-Бром-6-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)пиридин.

6-Бром-2-(гидроксиметил)пиридин (2,5 г, 13,2 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (2,4 г, 16 ммоль) растворили в ДХМ (80 мл). Затем к полученному раствору добавили 1Н-имидазол (1,2 г, 17 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 4 ч. Затем реакционную смесь промыли водой, концентрировали органический слой и очистили на силикагеле с получением 2-бром-6-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)пиридинина (2,2 г, 55%) в виде прозрачной жидкости.

Стадия 3. 3-[6-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)пиридин-2-ил]оксетан-3-ол.

2-Бром-6-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)пиридин (2,2 г, 7,2 ммоль) растворили в ТГФ (50 мл) и затем охладили до -78°C. Затем в раствор по каплям ввели н-бутиллитий (2,0 М раствор в ТГФ; 4,7 мл, 9,4 ммоль). Полученный темно-коричневый раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем к реакционной смеси добавили раствор 3-оксетанона (0,54 г, 7,6 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивали полученный светло-желтый раствор при -78°C в течение 2 ч. Затем реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (водн.), а затем экстрагировали $EtOAc$ (2×). Объединенные органические слои концентрировали и очистили на силикагеле с получением 3-[6-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)пиридин-2-ил]оксетан-3-ола (1,6 г, 75%).

Стадия 4. 3-[6-(Гидроксиметил)пиридин-2-ил]оксетан-3-ол.

3-[6-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)пиридин-2-ил]оксетан-3-ол (1,6 г, 5,4 ммоль) растворили в растворе уксусной кислоты (30 мл) и воды (10 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали почти досуха, а затем добавили насыщенный раствор $NaHCO_3$, чтобы подщелочить смесь ($pH > 8$). Смесь экстрагировали $EtOAc$ (5×). Объединенные органические слои высушали, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле

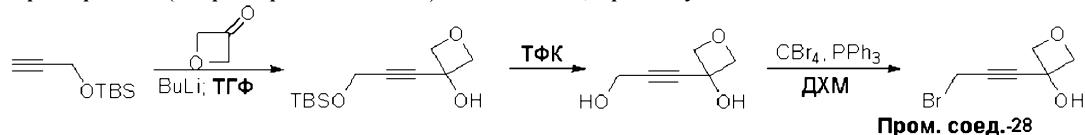
с получением 3-[6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил]оксетан-3-ола (0,64 г, 65%).

Стадия 5. 3-[6-(Бромметил)пиридин-2-ил]оксетан-3-ол, промежуточное соединение 27.

3-[6-(Гидроксиметил)пиридин-2-ил]оксетан-3-ол (0,64 г, 3,5 ммоль) и тетрабромид углерода (1,4 г, 4,2 ммоль) растворили в ДХМ (30 мл) при комнатной температуре. Добавили трифенилfosфин (1,1 г, 4,2 ммоль) и перемешивали раствор в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очистили остаток на силикагеле с получением 3-[6-(бромметил)пиридин-2-ил]оксетан-3-ола (0,68 г, 80%).

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,87-7,99 (м, 2H), 7,45-7,51 (м, 1H), 5,90 (с, 1H), 5,03-5,22 (д, 2H), 4,68-4,84 (д, 2H), 4,57 (с, 2H).

Пример 10. 3-(3-Бромпроп-1-ин-1-ил)оксетан-3-ол, промежуточное соединение 28



Стадия 1. 3-(3-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}проп-1-ин-1-ил}оксетан-3-ол.

трет-Бутилдиметил(2-пропинилокси)силан (2,0 г, 11,7 ммоль) растворили в ТГФ (40 мл) и охладили до -78°C. По каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М раствор в гексанах; 5,15 мл, 12,9 ммоль), а затем нагревали раствор до -30°C в течение 20 мин. Реакционную смесь снова охладили до -78°C и добавили 3-оксетанон (0,84 г, 11,7 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь вылили в насыщенный водный раствор NH₄Cl, а затем экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои концентрировали и очистили на силикагеле с получением 3-(3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}проп-1-ин-1-ил}оксетан-3-ола (2,3 г, 81%).

Стадия 2. 3-(3-Гидроксипроп-1-ин-1-ил)оксетан-3-ол.

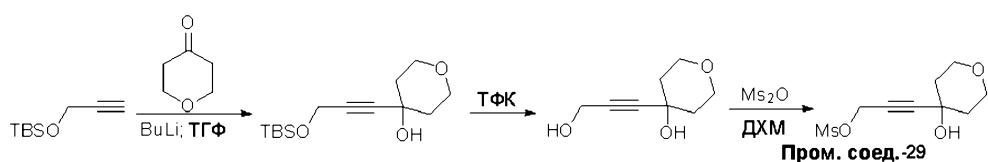
3-(3-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}проп-1-ин-1-ил}оксетан-3-ол (2,3 г, 9,5 ммоль) растворили в ДХМ (50 мл), затем добавили раствор воды (0,86 мл, 48 ммоль) и ТФК (5,4 г, 48 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очистили на силикагеле с получением 3-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)оксетан-3-ола (0,98 г, 81%).

Стадия 3. 3-(3-Бромпроп-1-ин-1-ил)оксетан-3-ол, промежуточное соединение 28.

3-(3-Гидроксипроп-1-ин-1-ил)оксетан-3-ол (0,98 г, 7,7 ммоль) и тетрабромид углерода (2,8 г, 8,4 ммоль) растворили в ДХМ (30 мл) при комнатной температуре. Добавили трифенилfosфин (2,3 г, 8,8 ммоль) и перемешивали раствор в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очистили остаток на силикагеле с получением 3-(3-бромпроп-1-ин-1-ил)оксетан-3-ола (1,05 г, 72%).

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 4,85 (д, $J=6,7, 0,9$ Гц, 2H), 4,76-4,67 (д, 2H), 3,99 (с, 2H).

Пример 11. 3-(4-Гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)проп-2-ин-1-илметансульфонат, промежуточное соединение 29



Стадия 1. 4-(3-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}проп-1-ин-1-ил}тетрагидро-2Н-пиран-4-ол.

трет-Бутилдиметил(2-пропинилокси)силан (1,6 г, 9,3 ммоль) растворили в ТГФ (40 мл) и охладили до -78°C. По каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М раствор в гексанах; 4,1 мл, 10,2 ммоль), а затем нагревали раствор до -30°C в течение 20 мин. Реакционную смесь снова охладили до -78°C и добавили тетрагидро-4Н-пиран-4-он (0,93 г, 9,3 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь вылили в насыщенный водный раствор NH₄Cl, а затем экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои концентрировали и очистили на силикагеле с получением 4-(3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}проп-1-ин-1-ил}тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (1,9 г, 75%).

Стадия 2. 4-(3-Гидроксипроп-1-ин-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ол.

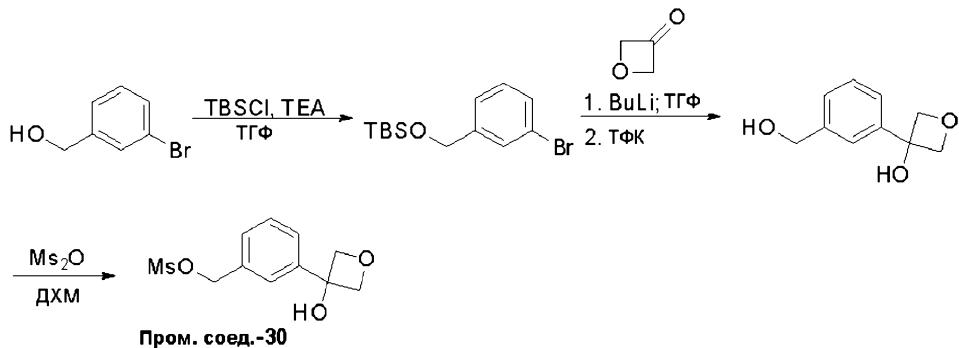
4-(3-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}проп-1-ин-1-ил}тетрагидро-2Н-пиран-4-ол (1,9 г, 7,0 ммоль) растворили в растворе воды (2 мл) и ТФК (18 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем концентрировали. Остаток растворили в воде (30 мл) и промыли смесь ДХМ (2×). Водный слой собирали и концентрировали с получением 4-(3-гидроксипроп-1-ин-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (0,56 г, 51%).

Стадия 3. 3-(4-Гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)проп-2-ин-1-илметансульфонат, промежуточное соединение 29.

4-(3-Гидроксипроп-1-ин-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ол (0,56 г, 3,6 ммоль) растворили в ТГФ (20 мл) и добавили к полученному раствору DIEA (1,4 г, 11 ммоль). Раствор охладили до 0°C и добавили метансульфоновый ангидрид (0,81 г, 4,7 ммоль). Затем смесь оставили нагреваться до комнатной темпе-

ратуры и перемешивали в течение 2 ч. Раствор концентрировали и очистили неочищенный остаток на силикагеле с получением 3-(4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)проп-2-ин-1-илметансульфоната (0,52 г, 62%).

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 4,85 (с, 2H), 3,84 (м, 2H), 3,58 (м, 2H), 3,05 (с, 3H), 1,92-1,82 (м, 2H), 1,76 (м, 2H). Пример 12. 3-(3-Гидроксиоксетан-3-ил)бензилметансульфонат, промежуточное соединение 30



Стадия 1. [(3-Бромбензил)окси](трет-бутил)диметилсилан.

К раствору 3-бромбензилового спирта (1,9 г, 10,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавили трет-бутилдиметилсилилхлорид (1,96 г, 13,0 ммоль) и ТЕА (2,0 г, 20,0 ммоль). Раствор перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем реакцию погасили добавлением воды (5 мл). Добавили EtOAc (50 мл) и промыли полученный раствор водой (3×10 мл). Органический слой высушали над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали с получением [(3-бромбензил)окси](трет-бутил)диметилсилана (3,5 г, 100%).

Стадия 2. 3-[3-(Гидроксиметил)фенил]оксетан-3-ол.

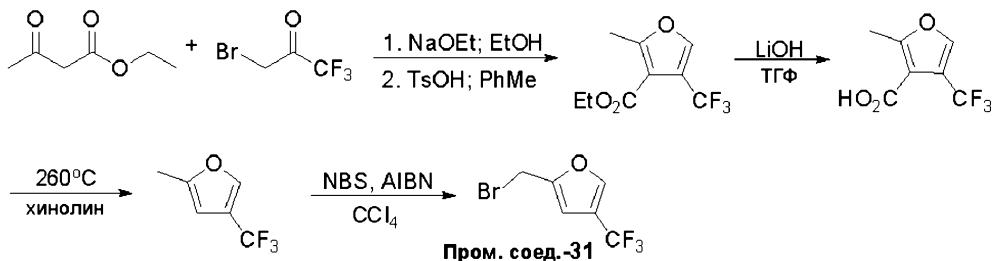
[(3-Бромбензил)окси](трет-бутил)диметилсилан (3,5 г, 11,6 ммоль) растворили ТГФ (60 мл) и охладили до -78°C. По каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М раствор в гексанах; 7,6 мл, 15,1 ммоль), а затем нагревали раствор до -30°C в течение 20 мин. Реакционную смесь снова охладили до -78°C и добавили 3-оксетанон (0,84 г, 11,7 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь вылили в насыщенный водный раствор NH₄Cl, а затем экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои концентрировали и очистили на силикагеле с получением незащищенного спирта, который затем растворили в растворе воды (4 мл) и ТФК (16 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали и очистили на силикагеле с получением 3-[3-(гидроксиметил)фенил]оксетан-3-ола (0,53 г, 25%).

Стадия 3. 3-(3-Гидроксиоксетан-3-ил)бензилметансульфонат, промежуточное соединение 30.

3-[3-(Гидроксиметил)фенил]оксетан-3-ол (0,53 г, 2,9 ммоль) растворили в ТГФ (20 мл) и добавили к этому раствору DIEA (1,4 г, 11 ммоль). Раствор охладили до 0°C и добавили метансульфоновый ангидрид (0,67 г, 3,8 ммоль). Затем смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Раствор концентрировали и очистили неочищенный остаток на силикагеле с получением 3-(4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)проп-2-ин-1-илметансульфоната (0,33 г, 44%).

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,70 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,49 (с, 1H), 7,36-7,47 (м, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,92 (м, 4H), 2,98 (с, 3H).

Пример 13. 2-(Бромметил)-4-(трифторометил)фуран, промежуточное соединение 31



Стадия 1. Этил-2-метил-4-(трифторометил)-3-фуроат.

3-Бром-1,1,1-трифторацетон (8,7 г, 46 ммоль) растворили в растворе этоксида натрия (6,2 г, 91 ммоль) в EtOH (100 мл), а затем охладили до 0°C. К полученному раствору добавили этиловый эфир 3-оксобутановой кислоты (5,9 г, 46 ммоль), поддерживая температуру ниже 10°C. Затем реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь погасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl (50 мл), а затем экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои концентрировали, а оставшийся остаток растворили в толуоле (100 мл), затем добавили толуолсульфоновую кислоту (1,6 г, 9,1 ммоль). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Затем смесь оставили остыть до комнатной температуры и

промыли водой (10 мл). Органический слой концентрировали и очистили неочищенный продукт на силикагеле с получением этил-2-метил-4-(трифторметил)-3-фуроата (3,2 г, 31%).

Стадия 2. 2-Метил-4-(трифторметил)фуран-3-карбоновая кислота.

Этил-2-метил-4-(трифторметил)-3-фуроат (3,2 г, 14 ммоль) растворили в ТГФ (30 мл), затем добавили к раствору гидроксида лития (1,0 г, 43 ммоль) в воде (20 мл). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавили 1н. HCl (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои концентрировали и очистили на силикагеле с получением 2-метил-4-(трифторметил)фуран-3-карбоновой кислоты (1,0 г, 37%).

Стадия 3. 2-Метил-4-(трифторметил)фуран.

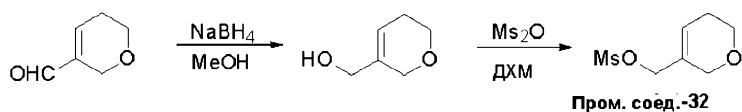
2-Метил-4-(трифторметил)фуран-3-карбоновую кислоту (1,0 г, 5,2 ммоль) растворили в хинолине (15 мл) и добавили сульфат меди(II) (0,25 г, 1,5 ммоль). Реакционную колбу оснастили дистилляционным устройством и нагревали реакционную смесь при 250°C при перемешивании. 2-Метил-4-(трифторметил)фуран (0,34 г, 44%) собрали в виде жидкости (т. кип.: 72-74°C).

Стадия 4. 2-(Бромметил)-4-(трифторметил)фуран, промежуточное соединение 31.

2-Метил-4-(трифторметил)фуран (0,34 г, 2,3 ммоль) и 2,2'-азо-бис-изобутиронитрил (0,019 г, 0,11 ммоль) растворили в тетрахлориде углерода (20 мл). Добавили NBS (0,40 г, 2,3 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очистили неочищенный продукт на силикагеле с получением 2-(бромметил)-4-(трифторметил) (0,27 г, 52%).

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,71 (с, 1H), 6,50 (с, 1H), 4,35 (с, 2H).

Пример 14. 5,6-Дигидро-2Н-пиран-3-илметанол, промежуточное соединение 32



Стадия 1. 5,6-Дигидро-2Н-пиран-3-илметанол.

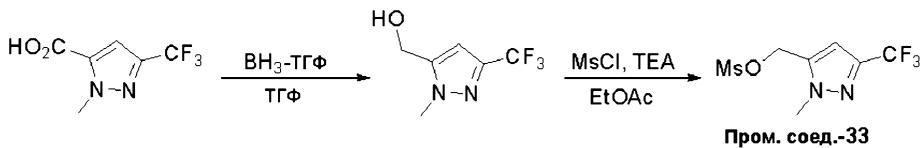
5,6-Дигидро-2Н-пиран-3-карбальдегид (0,49 г, 4,4 ммоль) растворили в метаноле (20 мл) и охладили до 0°C. Частями добавляли тетрагидроборат натрия (0,33 г, 8,7 ммоль) в течение 15 мин. Смесь оставили перемешиваться при 0°C в течение 2 ч. Затем раствор вылили в воду (30 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (3×). Объединенные органические слои промыли водой, а затем концентрировали с получением 5,6-дигидро-2Н-пиран-3-илметанола (0,27 г, 55%).

Стадия 2. 5,6-Дигидро-2Н-пиран-3-илметилметансульфонат, промежуточное соединение 32.

5,6-Дигидро-2Н-пиран-3-илметанол (0,27 г, 2,4 ммоль) растворили в ДХМ (20 мл) и добавили к полученному раствору DIEA (0,9 г, 7,1 ммоль). Раствор охладили до 0°C и добавили метансульфоновый ангидрид (0,62 г, 3,6 ммоль). Затем смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавили ДХМ (100 мл) и промыли водой (2×). Органический слой высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали с получением 5,6-дигидро-2Н-пиран-3-илметилметансульфоната (0,40 г, 89%).

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 6,10 (с, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,0 (с, 3H), 2,25 (м, 2H).

Пример 15. [1-Метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]метилметансульфонат, промежуточное соединение 33



Стадия 1. 1-Метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]метанол.

Боран (1 М в ТГФ; 9,0 мл, 9,0 ммоль) добавили к раствору 1-метил-5-(трифторметил)пиразол-3-карбоновой кислоты (350 мг, 1,8 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 3 ч. Затем ее охладили до 0°C и погасили водой. Смесь экстрагировали EtOAc (3×), а объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]метанола (188 мг; 58%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): m/z = 181 (M+H).

Стадия 2. [1-Метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]метилметансульфонат, промежуточное соединение 33.

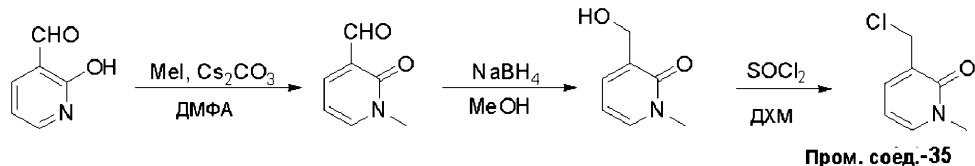
К раствору [1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]метанола (79 мг, 0,44 ммоль) и метансульфонилхлорида (0,037 мл, 0,47 ммоль) в EtOAc (5 мл) добавили TEA (0,091 мл, 0,65 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь погасили водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали с получением [1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]метилметансульфоната (112 мг, 100%).

ЖХМС (FA): $m/z=259,1$ ($M+H$).

Соединение, указанное в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанного исходного соединения.

Исходное соединение	Название / № соединения
	[1-Метил-5-(трифторометил)-1Н-пиразол-3-ил]метил метансульфонат / Промежуточное
	соединение 34

Пример 16. 3-(Хлорметил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он, промежуточное соединение 35



Стадия 1. N-Метил-3-формил-2(1Н)-пиридон.

К раствору 2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбальдегида (1,0 г, 8,1 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавили карбонат цезия (3,2 г, 9,8 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 15 мин. К смеси добавили метилйодид (0,61 мл, 9,8 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь погасили водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3×). Органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением метил-3-формил-2(1Н)-пиридона в виде желтого порошка (0,57 г, 51%).

ЖХМС (FA): $m/z=138(M+H)$.

Стадия 2. 3-(Гидроксиметил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он.

К раствору N-метил-3-формил-2(1Н)-пиридона (570 мг, 4,2 ммоль) в метаноле (10 мл) добавили тетрагидроборат натрия (160 мг, 4,2 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 2 ч. Смесь погасили водой и экстрагировали EtOAc (3×). Органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением 3-(гидроксиметил)-1-метилпиридин-2(1Н)-она (613 мг, 100%).

Стадия 3. 3-(Хлорметил)-1-метилпиридин-2(1Н)-он, промежуточное соединение 35.

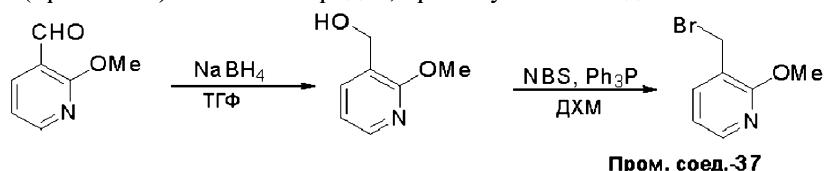
К раствору 3-(гидроксиметил)-1-метилпиридин-2(1Н)-она (459 мг, 3,30 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавили тионилхлорид (0,29 мл, 4,0 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 2 ч. Летучие вещества удалили под пониженным давлением, а остаток погасили водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc . Органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением 3-(хлорметил)-1-метилпиридин-2(1Н)-она (370 мг, 71%).

ЖХМС (FA): $m/z=158 (M+H)$.

Соединение, указанное в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя на стадии 2 из указанного исходного соединения.

Исходное соединение	Название / № соединения	Характеристики
	5-(Хлорметил)имидазо[1,2-а]пиридин / Промежуточное соединение 36	ЖХМС (FA): $m/z = 167$ ($M+H$).

Пример 17. 3-(Бромметил)-2-метоксипиридин, промежуточное соединение 37



Стадия 1. (2-Метоксиридин-3-ил)метанол.

К раствору 2-метоксиридин-3-карбальдегида (2,03 г, 14,8 ммоль) в ТГФ (35 мл) добавили тетрагидроборат натрия (617 мг, 16,3 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 1 ч. Смесь погасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением (2-метоксиридин-3-ил)метанола (2,05 г, 99%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=140$ ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 2. 3-(Бромметил)-2-метоксиридин, промежуточное соединение 37.

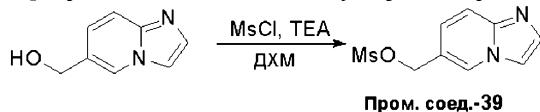
К раствору (2-метоксиридин-3-ил)метанола (811 мг, 5,8 ммоль) и N-бромусукцинида (1,24 г, 7,0 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавили трифенилfosфин (1,8 г, 7,0 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 2 ч. Смесь погасили водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением 3-(бромметил)-2-метоксиридин (829 мг, 70%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) 8,14 (dd, $J=5,0, 1,9$ Гц, 1H), 7,63 (dd, $J=7,3, 1,9$ Гц, 1H), 6,89 (dd, $J=7,3, 5,0$ Гц, 1H), 4,51 (c, 2H), 4,04 (c, 3H).

Соединение, указанное в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанного исходного соединения.

Исходное соединение	Название / № соединения	Характеристики
	2-(Бромметил)-6-метоксиридин / Промежуточное соединение 38	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,56 (dd, $J = 8,3, 7,2$ Гц, 1H), 7,01 (dd, $J = 7,2, 0,5$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J = 8,3$ Гц, 1H), 4,48 (c, 2H), 3,96 (c, 3H).

Пример 18. Имидазо[1,2-а]пиридин-6-илметилметансульфонат, промежуточное соединение 39

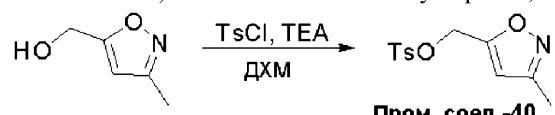


Стадия 1. Имидазо[1,2-а]пиридин-6-илметилметансульфонат, промежуточное соединение 39.

К раствору имидазо[1,2-а]пиридин-6-илметанола (54 мг, 0,37 ммоль) и метанансульфонилхлорид (32 мкл, 0,41 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавили TEA (66 мкл, 0,47 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь отфильтровали и концентрировали фильтрат с получением имидазо[1,2-а]пиридин-6-илметилметансульфоната (84 мг, 100%).

ЖХМС (FA): $m/z=227$ ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 19. (3-Метилизоксазол-5-ил)метил 4-метилбензолсульфонат, промежуточное соединение 40



Стадия 1. 3-Метилизоксазол-5-ил)метил 4-метилбензолсульфонат, промежуточное соединение 40.

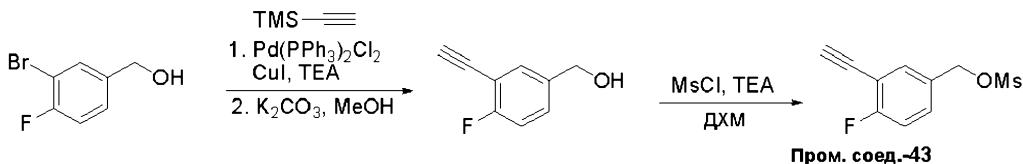
TEA (1,2 мл, 8,8 ммоль) добавили к раствору (3-метилизоксазол-5-ил)метанола (0,5 г, 4 ммоль) и п-tолуолсульфонилхлорида (1,3 г, 6,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Добавили каталитическое количество DMAP и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре. Через 24 ч реакцию погасили добавлением насыщенного солевого раствора. Смесь экстрагировали EtOAc (3x). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением 3-метилизоксазол-5-ил)метил 4-метилбензолсульфоната (130 мг, 10%).

ЖХМС (FA): $m/z=268$ ($\text{M}+\text{H}$).

Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанных исходных соединений.

Исходное соединение	Название / № соединения	Характеристики
	Пент-3-ин-1-ил 4-метилбензолсульфонат / Промежуточное соединение 41	ЖХМС (FA): $m/z = 239,2$ ($M+H$).
	3,6-дигидро-2Н-пиран-4-илметил 4-метилбензолсульфонат / Промежуточное соединение 42 Hatano, M. et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2003, 125, 4704-4705.	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,76 – 7,89 (м, 2H), 7,37 (д, $J = 8,0$ Гц, 2H), 5,75 – 5,79 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,10 (м, 2H), 3,72 (т, $J = 5,5$ Гц, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,06 (дд, $J = 4,6, 2,6$ Гц, 2H).

Пример 20. 3-Этинил-4-фторбензилметансульфонат, промежуточное соединение 43



Стадия 1. {4-Фтор-3-[(триметилсилил)этинил]фенил}метанол.

В реакционную пробирку поместили (3-бром-4-фторфенил)метанол (1,0 г, 4,9 ммоль), $(\text{PPh}_3)_2\text{PdCl}_2$ (68 мг, 0,10 ммоль), CuI (37 мг, 0,20 ммоль) и TEA (5,0 мл, 36 ммоль). Пробирку продули аргоном, а затем закрыли крышкой. После обработки ультразвуком к смеси добавили (триметилсилил)ацетилен (1,0 мл, 7,3 ммоль) и нагревали полученную смесь при 100°C в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавили EtOAc (100 мл) и промыли EtOAc слой 1 М раствором HCl (2×60 мл), водой (60 мл) и насыщенным солевым раствором (60 мл). Органический слой высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением {4-фтор-3-[(триметилсилил)этинил]фенил}метанола (287 мг, 26%).

Стадия 2. (3-Этинил-4-фторфенил)метанол.

К раствору {4-фтор-3-[(триметилсилил)этинил]фенил}метанола (280 мг, 1,20 ммоль) в MeOH (3 мл) добавили K_2CO_3 (0,87 г, 6,30 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. К остатку добавили воду (50 мл) и экстрагировали Et_2O (3×50 мл). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили колоночной хроматографией на силикагеле с получением (3-этинил-4-фторфенил)метанола (178 мг, 94%) в виде светло-коричневого маслянистого вещества.

Стадия 3. 3-Этинил-4-фторбензилметансульфонат, промежуточное соединение 43.

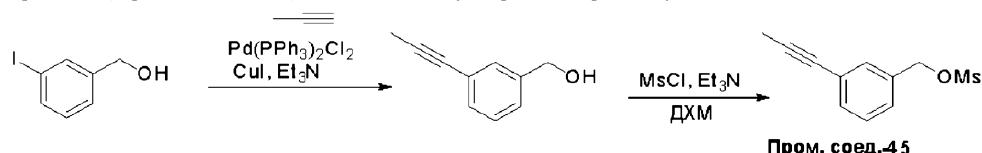
К раствору (3-этинил-4-фторфенил)метанола (180 мг, 1,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавили TEA (0,24 мл, 1,8 ммоль), затем метансульфонилхлорид (95 мкл, 1,2 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакцию погасили добавлением воды (50 мл) и ДХМ (50 мл). После разделения ДХМ слой промыли водой (50 мл), затем насыщенным солевым раствором (50 мл), а затем высушили над Na_2SO_4 . Смесь отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением 3-этинил-4-фторбензилметансульфоната (145 мг, 55%) в виде бесцветного твердого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,55 (дд, $J = 6,5, 2,3$ Гц, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,13 (т, $J = 8,7$ Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,34 (с, 1H), 2,98 (с, 3H).

Соединение, указанное в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанного исходного соединения.

Исходное соединение	Название / № соединения	Характеристики
	(3-Этинилфенил)метанол / Промежуточное соединение 44	¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ 7,50-7,60 (м, 2H), 7,35 – 7,45 (м, 2H), 5,23 (с, 2H), 3,15 (с, 1H), 2,95 (с, 3H).

Пример 21. 3-(Проп-1-ин-1-ил)бензилметансульфонат, промежуточное соединение 45



Стадия 1. [3-(Проп-1-ин-1-ил)фенил]метанол.

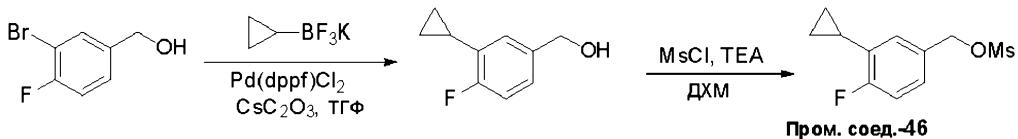
2-Горлую круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную 3-проходным краном и разделительной перегородкой, продували аргоном, а затем охладили колбу до -78°C. К колбе присоединили иглу, соединенную с цилиндром с газообразным пропином. Жидкий пропин (1,7 мл, 30 ммоль) конденсировали и собирали в колбе. В колбу добавили TEA (5,0 мл, 36 ммоль), затем бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (30 мг, 0,04 ммоль), CuI (16 мг, 0,08 ммоль) и раствор 3-йодбензилового спирта (700 мг, 3,0 ммоль) в TEA (2,00 мл, 14,3 ммоль) при -78°C и нагревали полученную смесь при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и разбавили EtOAc (70 мл). Смесь отфильтровали через слой целита, а остаточное твердое вещество несколько раз промыли EtOAc. Фильтрат промыли 1 M HCl (2×), водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением [3-(проп-1-ин-1-ил)фенил]метанола (380 мг, 87%).

Стадия 2. 3-(Проп-1-ин-1-ил)бензилметансульфонат, промежуточное соединение 45.

К раствору [3-(проп-1-ин-1-ил)фенил]метанола (100 мг, 0,68 ммоль) в DCM (5,0 мл) добавили TEA (0,19 мл, 1,4 ммоль), затем метансульфонилхлорид (0,06 мл, 0,72 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь в течение 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь погасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением 3-(проп-1-ин-1-ил)бензилметансульфоната (61 мг, 40%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,44 (с, 1H), 7,43-7,37 (м, 1H), 7,36-7,29 (м, 2H), 5,20 (с, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,05 (с, 3H).

Пример 22. 3-Циклопропил-4-фторбензилметансульфонат, промежуточное соединение 46



Стадия 1. (3-Циклопропил-4-фторфенил)метанол.

В пробирку для работы в микроволновых условиях поместили (3-бром-4-фторфенил)метанол (530 мг, 2,6 ммоль), циклопропилтрифторборат калия (0,77 г, 5,2 ммоль), Cs₂CO₃ (2,5 г, 7,8 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий(II) (95 мг, 0,13 ммоль), ТГФ (10,6 мл) и воду (1,1 мл). Затем закрыли крышкой в атмосфере азота и нагревали смесь при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавили EtOAc и отфильтровали смесь через слой целита. Остаточное твердое вещество промыли EtOAc и водой. Два слоя перенесли в делительную воронку и разделили. Водный слой экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением (3-циклопропил-4-фторфенил)метанола (309 мг, 72%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

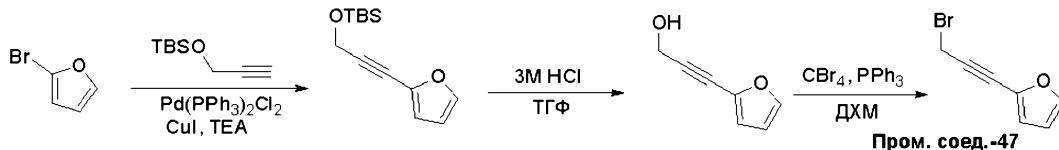
Стадия 2. 3-Циклопропил-4-фторбензилметансульфонат, промежуточное соединение 46.

К раствору (3-циклопропил-4-фторфенил)метанола (300 мг, 1,8 ммоль) в DCM (10 мл) добавили TEA (0,38 мл, 2,7 ммоль), затем метансульфонилхлорид (0,15 мл, 1,9 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и

концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением 3-циклогексил-4-фторбензилметансульфоната (215 мг, 49%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,20-7,15 (м, 1Н), 7,03 (дд, J=9,9, 8,4 Гц, 1Н), 6,95 (дд, J=7,1, 2,3 Гц, 1Н), 5,15 (с, 2Н), 2,91 (с, 3Н), 2,09 (тт, J=8,5, 5,2 Гц, 1Н), 1,01 (ддд, J=8,5, 6,4, 4,6 Гц, 2Н), 0,74 (дт, J=6,5, 4,7 Гц, 2Н).

Пример 23. 2-(3-Бромпроп-1-ин-1-ил)фуран, промежуточное соединение 47



Стадия 1. трет-Бутил{[3-(2-фурил)проп-2-ин-1-ил]окси}диметилсилан.

В круглодонную колбу добавили 2-бромфуран (0,50 г, 3,4 ммоль), растворенный в ТЕА (3,5 мл, 25 ммоль). Затем добавили йодид меди (I) (26 мг, 0,14 ммоль) и бис-(трифенилфосфин)палладия (II) хлорид (48 мг, 0,07 ммоль) и продули смесь аргоном. Затем добавили трет-бутилдиметил(2-пропинилокси)силан (0,90 мл, 4,4 ммоль) и нагревали смесь при 70°C в течение ночи. Неочищенную смесь охладили до комнатной температуры и экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением трет-бутил{[3-(2-фурил)проп-2-ин-1-ил]окси}диметилсилана (0,91 г, 100%).

Стадия 2. 3-(2-Фурил)проп-2-ин-1-ол.

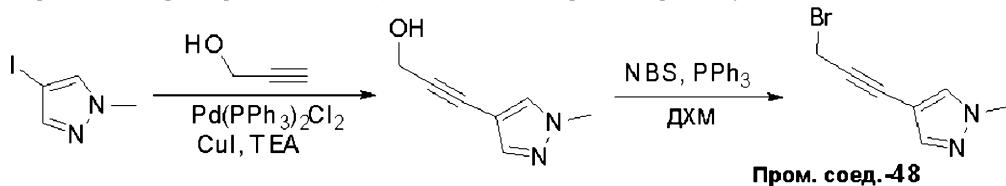
HCl (3 М раствор в воде; 0,13 мл, 0,38 ммоль) добавили к раствору трет-бутил{[3-(2-фурил)проп-2-ин-1-ил]окси}диметилсилана (0,91 г, 3,8 ммоль) в ТГФ (20 мл) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Затем смесь погасили насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением 3-(2-фурил)проп-2-ин-1-ола (0,48 г, 100%).

Стадия 3. 2-(3-Бромпроп-1-ин-1-ил)фуран, промежуточное соединение 47.

К смеси 3-(2-фурил)проп-2-ин-1-ола (0,48 г, 3,9 ммоль) в ДХМ (15 мл), охлажденной при 0°C, добавили трифенилфосфин (1,2 г, 4,7 ммоль), затем тетрабромид углерода (1,96 г, 5,90 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, а затем концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением 2-(3-бромпроп-1-ин-1-ил)фурана (0,57 г, 78%).

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,40 (дд, J=1,8, 0,7 Гц, 1Н), 6,64 (д, J=3,4 Гц, 1Н), 6,40 (дд, J=3,4, 1,9 Гц, 1Н), 4,17 (с, 2Н).

Пример 24. 4-(3-Бромпроп-1-ин-1-ил)-1-метил-1Н-пиразол, промежуточное соединение 48



Стадия 1. 3-(1-Метил-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ин-1-ол.

Смесь 2-пропин-1-ола (0,25 мл, 4,2 ммоль), 1-метил-4-йод-1Н-пиразола (0,80 г, 3,9 ммоль), бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорида (0,13 г, 0,19 ммоль), йодида меди(I) (0,073 г, 0,38 ммоль) и ТЕА (1,1 мл, 7,7 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь очистили на силикагеле (загрузили непосредственно в колонку) с получением 3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ин-1-ола (403 мг; 77%).

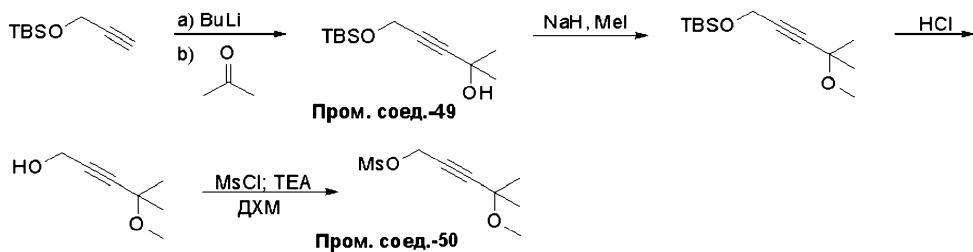
ЖХМС (FA): m/z=137 (M+H).

Стадия 2. 4-(3-Бромпроп-1-ин-1-ил)-1-метил-1Н-пиразол, промежуточное соединение 48.

Трифенилфосфин (550 мг, 2,1 ммоль) добавили к раствору 3-(1-метил-1Н-пиразол-4-ил)проп-2-ин-1-ола (258 мг, 1,9 ммоль) и NBS (370 мг, 2,1 ммоль) в ДХМ (5 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение ночи. Смесь очистили на силикагеле (загрузили непосредственно в колонку) с получением 4-(3-бромпроп-1-ин-1-ил)-1-метил-1Н-пиразола (297 мг; 79%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): m/z =199 (M+H).

Пример 25. 4-Метокси-4-метилпент-2-ин-1-илметансульфонат, промежуточное соединение 50



Стадия 1. 5-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-метилпент-3-ин-2-ол, промежуточное соединение 49.

трет-Бутилдиметил(2-пропинилокси)силан (2,4 мл, 12 ммоль) растворили в ТГФ (40 мл), затем охладили до -78°C. Добавили н-бутиллитий (2,50 М в гексанах; 5,2 мл, 12,9 ммоль) и перемешивали полученный раствор в течение 30 мин при -78°C. Затем к реакционной смеси добавили ацетон (1,0 мл, 14 ммоль), затем перемешивали при -78°C в течение 30 мин, затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NH₄Cl. Смесь экстрагировали эфиром (2×). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали с получением 5-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-метилпент-3-ин-2-ола (2,7 г, 100%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,25 (с, 2H), 3,60 (м, 1H), 1,30 (с, 6H), 0,80 (с, 9H), 0,0 (с, 6H).

Стадия 2. трет-Бутил[(4-метокси-4-метилпент-2-ин-1-ил)окси]диметилсилан.

5-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-метилпент-3-ин-2-ол (1,0 г, 4,4 ммоль) растворили в ТГФ (20 мл) в атмосфере аргона и охладили до 0°C на ледяной бане. Добавили гидрид натрия (0,21 г, 5,2 ммоль) и перемешивали полученную суспензию при 0°C в течение 30 мин. Затем добавили метилиодид (0,54 мл, 8,8 ммоль) и оставили реакционную смесь медленно нагреваться до комнатной температуры. После перемешивания в течение ночи при указанной температуре данные ТСХ показали, что реакция завершена. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NH₄Cl (водн.), затем экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали с получением трет-бутил[(4-метокси-4-метилпент-2-ин-1-ил)окси]диметилсилана (0,95 г, 90%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,25 (с, 2H), 3,23 (с, 3H), 1,30 (с, 6H), 0,80 (с, 9H), 0,0 (с, 6H).

Стадия 3. 4-Метокси-4-метилпент-2-ин-1-ол.

HCl (3,0 М раствор в воде; 0,13 мл, 0,39 ммоль) добавили к раствору трет-бутил[(4-метокси-4-метилпент-2-ин-1-ил)окси]диметилсилана (0,95 г, 3,9 ммоль) в ТГФ (20 мл) при комнатной температуре. Раствор перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали, затем очистили на силикагеле с получением 4-метокси-4-метилпент-2-ин-1-ола (0,33 г, 66%).

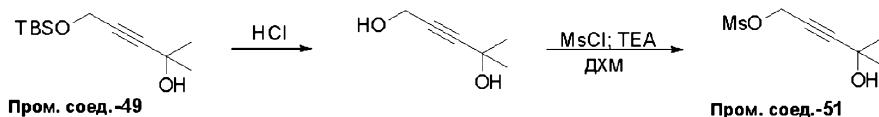
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,30 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 1,45 (с, 6H).

Стадия 4. 4-Метокси-4-метилпент-2-ин-1-илметансульфонат, промежуточное соединение 50.

Метансульфонилхлорид (0,20 мл, 2,6 ммоль) добавили к раствору 4-метокси-4-метилпент-2-ин-1-ола (0,32 г, 2,5 ммоль) и TEA (0,52 мл, 3,7 ммоль) в DCM (9 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Затем реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и погасили реакцию добавлением воды. Полученную смесь экстрагировали DCM (3×). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением 4-метокси-4-метилпент-2-ин-1-илметансульфоната (380 мг, 74%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,90 (с, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,15 (с, 3H), 1,50 (с, 6H).

Пример 26. 4-Гидрокси-4-метилпент-2-ин-1-илметансульфонат, промежуточное соединение 51



Стадия 1. 4-Метилпент-2-ин-1,4-диол.

HCl (3,0 М раствор в воде; 0,14 мл, 0,44 ммоль) добавили к раствору 5-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-метилпент-3-ин-2-ола (1,0 г, 4,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи реакционную смесь концентрировали и очистили на силикагеле с получением 4-метилпент-2-ин-1,4-диола (0,35 г, 70%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,30 (с, 2H), 1,55 (с, 6H).

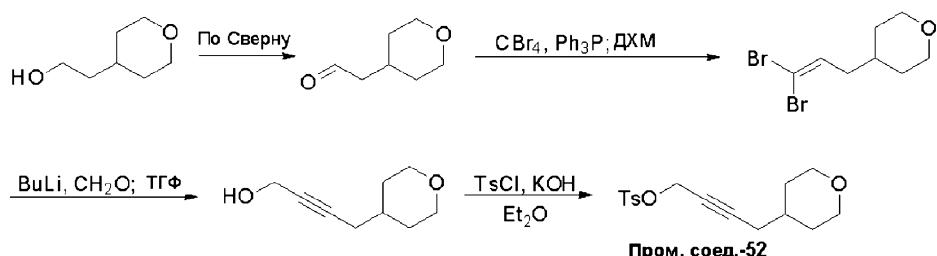
Стадия 2. 4-Гидрокси-4-метилпент-2-ин-1-илметансульфонат, промежуточное соединение 51.

Метансульфонилхлорид (0,23 мл, 3,0 ммоль) добавили к раствору 4-метилпент-2-ин-1,4-диола (0,33 г, 2,9 ммоль) и TEA (0,60 мл, 4,3 ммоль) в DCM (10 мл) при 0°C в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Затем реакцию погасили добавлением воды и экстрагировали

полученную смесь ДХМ (3×). Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением 4-гидрокси-4-метилпент-2-ин-1-илметансульфоната (340 мг, 61%).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 4,90 (с, 2H), 3,15 (с, 3H), 1,60 (с, 6H).

Пример 27. 4-(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)бут-2-ин-1-ил-4-метилбензолсульфонат, промежуточное соединение 52



Стадия 1. (Тетрагидропиран-4-ил)ацетальдегид.

Круглодонную колбу объемом 500 мл, в которую в атмосфере азота загрузили ДХМ (96 мл) и оксалилхлорид (3,6 мл, 42 ммоль), охладили до $-60^{\circ}C$. По каплям добавили диметилсульфоксид (6,5 мл, 92 ммоль) и перемешивали смесь в течение 10 мин. Медленно добавили раствор 2-тетрагидропиран-4-илэтанола (5 г, 40 ммоль) в ДХМ (40 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 15 мин. Затем медленно добавили ТЕА (30 мл, 200 ммоль) и повысили температуру до $-30^{\circ}C$. Затем охлаждающую баню убрали и нагрели реакционную смесь до комнатной температуры. Реакцию погасили водой и экстрагировали водный слой ДХМ (3×). Объединенные органические части промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Неочищенное маслянистое вещество очистили на силикагеле с получением (тетрагидропиран-4-ил)ацетальдегида (3,7 г, 72%).

Стадия 2. 4-(3,3-Дибромпроп-2-ен-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран.

В круглодонную колбу в атмосфере азота загрузили (тетрагидропиран-4-ил)ацетальдегид (3,7 г, 29 ммоль), ДХМ (10 мл) и трифенилfosфин (19 г, 71 ммоль), а затем охладили до $0^{\circ}C$. По каплям добавляли раствор тетрабромида углерода (11,8 г, 36 ммоль) в ДХМ, поддерживая внутреннюю температуру ниже $30^{\circ}C$. Образовался осадок. После перемешивания в течение 30 мин твердое вещество удалили фильтрацией. Фильтрат концентрировали, а полученный остаток очистили на силикагеле с получением 4-(3,3-дибромпроп-2-ен-1-ил)тетрагидро-2Н-пирана (6,04 г, 74%).

Стадия 3. 4-(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)бут-2-ин-1-ол.

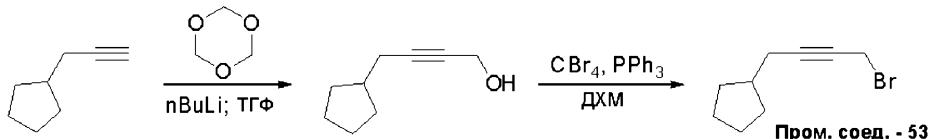
В 2-горлую круглодонную колбу объемом 500 мл, высушеннную в печи, в которую в атмосфере азота загрузили 4-(3,3-дибромпроп-2-ен-1-ил)тетрагидро-2Н-пиран (3,0 г, 10,6 ммоль) и ТГФ (33 мл), охладили до $-10^{\circ}C$. Медленно добавляли н-бутиллитий (2,5 М раствор в гексане; 8,4 мл, 21,0 ммоль) в течение 10 мин, поддерживая внутреннюю температуру при $0^{\circ}C$. Смесь поддерживали при той же температуре и перемешивали в течение 30 мин. Одной порцией добавили параформальдегид (0,79 г, 26 ммоль) и оставили смесь медленно нагреваться и перемешивали в течение 18 ч. Затем смесь охладили на ледяной бане и погасили, медленно добавляя насыщенный раствор хлорида аммония (10 мл). Органические растворители удалили *in vacuo* и добавили воду. Смесь экстрагировали $EtOAc$ (3×). Объединенные органические части промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением 4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)бут-2-ин-1-ола (593 мг, 36%).

Стадия 4. 4-(Тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)бут-2-ин-1-ил-4-метилбензолсульфонат, промежуточное соединение 52.

Круглодонную колбу объемом 50 мл, в которую в атмосфере азота загрузили 4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)бут-2-ин-1-ол (0,59 г, 3,8 ммоль), эфир (10 мл) и *n*-толуолсульфонилхлорид (0,84 г, 4,4 ммоль), охладили до $0^{\circ}C$ на ледяной бане. Затем небольшими порциями добавили гидроксид калия (2,8 г, 50 ммоль). Реакционную смесь поддерживали при $0^{\circ}C$ и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию погасили водой и экстрагировали водный слой эфиром (3×). Объединенные органические части промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением 4-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)бут-2-ин-1-ил-4-метилбензолсульфоната (520 мг, 44%).

ЖХМС (FA): m/z =309 ($M+H$).

Пример 28. (4-Бромбут-2-ин-1-ил)цикlopентан, промежуточное соединение 53



Стадия 1. 4-Циклопентилбут-2-ин-1-ол.

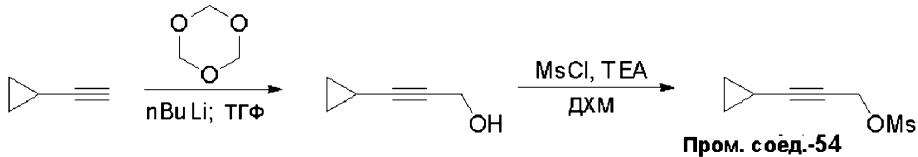
2-Горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, оснащенную разделительной перегородкой и 3-проходным краном, продули аргоном. В реакционный сосуд через шприц добавили ТГФ (12 мл) и 3-цикlopентил-1-пропин (1 мл, 9 ммоль) и охладили раствор до -78°C. К раствору добавили н-бутиллитий (2,5 М раствор в гексане; 3,5 мл, 8,8 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 мин при -78°C. К полученной смеси добавили суспензию 1,3,5-триоксана (0,83 г, 9,2 ммоль) в ТГФ (3,1 мл) и перемешивали полученную суспензию в течение 30 мин при -78°C, затем постепенно нагрели до комнатной температуры. Затем реакцию погасили добавлением воды (5 мл) и экстрагировали эфиром (8 мл). Эфирный слой высушали над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo* (при низкой температуре и под низким вакуумом из-за летучести продукта). Остаток очистили на силикагеле с получением 4-цикlopентилбут-2-ин-1-ола (785 мг, 63%).

Стадия 2. (4-Бромбут-2-ин-1-ил)цикlopентан, промежуточное соединение 53.

В круглодонную колбу объемом 50 мл добавили ДХМ (13 мл), затем 4-цикlopентилбут-2-ин-1-ол (780 мг, 5,6 ммоль) и тетрабромид углерода (2,8 г, 8,5 ммоль). Реакционную смесь охладили до 0°C и добавили трифенилfosфин (2,2 г, 8,5 ммоль). Реакционную смесь поддерживали при указанной температуре в течение 2 ч при перемешивании. Затем реакцию погасили насыщенным раствором NaHCO_3 , затем водой и экстрагировали смесь EtOAc (2×). Органические слои объединили и высушали (MgSO_4), отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением (4-бромбут-2-ин-1-ил)цикlopентана (1,0 г, 89%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3,87 (с, 2H), 2,25-2,11 (м, 2H), 2,04-1,90 (м, 1H), 1,77-1,66 (м, 2H), 1,64-1,41 (м, 4H), 1,28-1,10 (м, 2H).

Пример 29. 3-Циклопропилпроп-2-ин-1-илметансульфонат, промежуточное соединение 54



Стадия 1. 3-Циклопропилпроп-2-ин-1-ол.

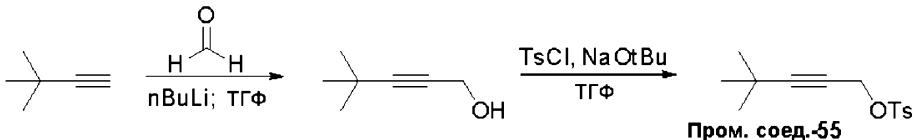
2-Горлую круглодонную колбу объемом 250 мл, оснащенную разделительной перегородкой и 3-проходным краном, продули аргоном. В реакционный сосуд добавили ТГФ (40 мл) и циклопропилацетилен (2,5 мл, 30 ммоль) и охладили раствор до -78°C. К раствору добавили н-бутиллитий (2,50 М в гексане; 11,5 мл, 28,7 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 мин при -78°C. К смеси добавили суспензию 1,3,5-триоксана (2,7 г, 30 ммоль) в ТГФ (10 мл) и перемешивали полученную суспензию в течение 30 мин при -78°C, затем постепенно нагрели до комнатной температуры. Реакцию погасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали Et_2O (80 мл). Органический слой высушали над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением 3-циклопропилпроп-2-ин-1-ола (2,61 г, 81%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

Стадия 2. 3-Циклопропилпроп-2-ин-1-илметансульфонат, промежуточное соединение 54.

К раствору 3-циклопропилпроп-2-ин-1-ола (300 мг, 3,1 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавили ТЕА (0,65 мл, 4,7 ммоль), затем метансульфонилхлорид (0,25 мл, 3,3 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем погасили добавлением воды (80 мл), затем экстрагировали ДХМ (100 мл). ДХМ слой промыли насыщенным солевым раствором, высушали над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением 3-циклопропилпроп-2-ин-1-илметансульфоната (265 мг, 49%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,82 (д, $J=2,1$ Гц, 2H), 3,10 (с, 3H), 1,34-1,24 (м, 1H), 0,87-0,81 (м, 2H), 0,76-0,70 (м, 2H).

Пример 30. 4,4-Диметилпент-2-ин-1-ил-4-метилбензолсульфонат, промежуточное соединение 55



Стадия 1. 4,4-Диметилпент-2-ин-1-ол.

3,3-Диметил-1-бутил (3,0 мл, 25 ммоль) растворили в ТГФ (86 мл) и охладили до -78°C. По каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М раствор в гексанах; 11,1 мл, 27,6 ммоль), а затем перемешивали раствор в течение 30 мин. Затем добавили формальдегид (0,80 мл, 29 ммоль) и перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Затем смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь вылили в насыщенный водный раствор NH_4Cl , а затем экстрагировали эфиром (2×). Объединенные органические слои высушали над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением 4,4-диметилпент-2-ин-1-ола (2,8 г, 98%).

Стадия 2. 4,4-Диметилпент-2-ин-1-ил 4-метилбензолсульфонат, промежуточное соединение 55.

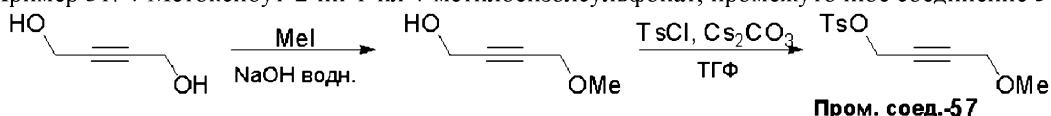
В круглодонную колбу добавили 4,4-диметилпент-2-ин-1-ол (0,28 г, 2,5 ммоль), п-толуолсульфонилхлорид (0,57 г, 3,0 ммоль) и ТГФ (20 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C и добавили трет-бутоксид натрия (0,72 г, 7,5 ммоль). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавили насыщенный раствор NaHCO₃ (10 мл) и воду (10 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои высушивали над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очистили на силикагеле с получением 4,4-диметилпент-2-ин-1-ил 4-метилбензолсульфоната (0,37 г, 56%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,79 (д, J=8,3 Гц, 2H), 7,32 (д, J=8,0 Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,20 (с, 9H).

Соединение, указанное в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанного исходного соединения.

Исходное соединение	Название / № соединения	Характеристики
	5-Метилгекс-2-ин-1-ил 4-метилбензолсульфонат / Промежуточное соединение 56	¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 7,83 (д, J = 8,3 Гц, 2H), 7,36 (д, J = 8,0 Гц, 2H), 4,73 (с, 2H), 2,46 (с, 3H), 2,05 – 1,93 (м, 2H), 1,77 – 1,61 (м, 1H), 0,91 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

Пример 31. 4-Метоксибут-2-ин-1-ил 4-метилбензолсульфонат, промежуточное соединение 57



Стадия 1. 4-Метоксибут-2-ин-1-ол.

В круглодонную колбу добавили 2-бутин-1,4-диол (30 г, 350 ммоль) и 50% водный раствор NaOH (5,6 мл). Полученную реакционную смесь нагревали до 60°C и по каплям добавили метилйодид (4,3 мл, 70 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Затем смесь дистиллировали с выделением 4-метоксибут-2-ин-1-ола (0,53 г, 8%).

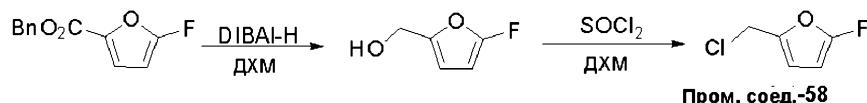
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 4,38-4,31 (м, 2H), 4,16 (т, J=1,8 Гц, 2H), 3,41 (с, 3H), 1,88-1,79 (м, 1H).

Стадия 2. 4-Метоксибут-2-ин-1-ил-4-метилбензолсульфонат, промежуточное соединение 57.

В круглодонную колбу добавили 4-метоксибут-2-ин-1-ол (0,50 г, 5,0 ммоль), п-толуолсульфонилхлорид (2,0 г, 11 ммоль), ТГФ (12 мл) и карбонат цезия (8,1 г, 25 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем смесь концентрировали и добавили к неочищенному остатку воду. Смесь экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением 4-метоксибут-2-ин-1-ил-4-метилбензолсульфоната (0,11 г, 9%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,87-7,78 (м, 2H), 7,36 (дд, J=8,5, 0,6 Гц, 2H), 4,76 (т, J=1,8 Гц, 2H), 4,01 (т, J=1,8 Гц, 2H), 3,29 (с, 3H), 2,46 (с, 3H).

Пример 32. 2-(Хлорметил)-5-фторфуран, промежуточное соединение 58



Стадия 1. (5-Фтор-2-фурил)метанол.

В круглодонную колбу добавили бензил-5-фтор-2-фуроат (0,40 г, 1,8 ммоль; описание получения см.: Song, R.; Lin, W.; Jiang, Q. Tetrahedron Lett. 2011, 52, 4965-4966) и ДХМ (20 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C и по каплям добавили DIBAL-H (1,0 М раствор в ДХМ; 4,6 мл, 4,6 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 мин, а затем нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Затем смесь охладили до 0°C и добавили 1 М HCl, чтобы погасить реакцию. Смесь экстрагировали ДХМ (2×). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным солевым раствором, высушивали над MgSO₄ и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением (5-фтор-2-фурил)метанола (0,24 г, 100%).

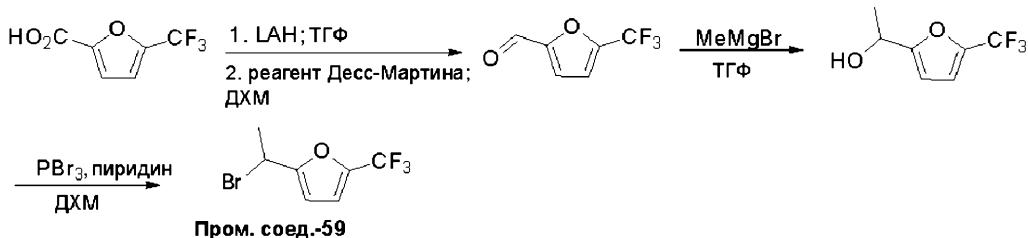
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 7,42 (с, 1H), 7,41 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 4,78-4,70 (с, 2H).

Стадия 2. 2-(Хлорметил)-5-фторфуран, промежуточное соединение 58.

К раствору (5-фтор-2-фурил)метанола (0,20 г, 1,7 ммоль) и TEA (0,24 мл, 1,7 ммоль) в ДХМ (23 мл) при 0°C по каплям добавили тионилхлорид (0,15 мл, 2,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C, затем при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавили воду (20 мл), чтобы погасить реакцию, а

органический слой отделили, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали с получением 2-хлор-5-(1-хлорэтил)фурана (0,55 г, 100%). Продукт использовали для следующей реакции без очистки (см. пример 92).

Пример 33. 2-(1-Бромэтил)-5-(трифторметил)фуран, промежуточное соединение 59



Стадия 1. 5-(Трифторметил)-2-фуральдегид.

В круглодонную колбу добавили 5-(трифторметил)-2-фуранкарбоновую кислоту (2,5 г, 14 ммоль) и ТГФ (50 мл). Раствор охладили до 0°C. Затем медленно добавили 2,0 М раствор алюмогидрида лития в ТГФ (9,0 мл, 18 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Медленно добавили воду (1 мл), чтобы погасить реакционную смесь. Добавили твердый Na_2SO_4 и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь отфильтровали через слой целита и концентрировали фильтрат. Затем промежуточный спирт растворили в ДХМ (50 мл). Добавили периодиан Десс-Мартина (7,1 г, 16,7 ммоль) и перемешивали полученную реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакцию погасили добавлением насыщенного раствора $Na_2S_2O_3$ и экстрагировали ДХМ (3×). Затем объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением 5-(трифторметил)-2-фуральдегида (0,80 г, 38%).

Стадия 2. 1-[5-(Трифторметил)-2-фурил]этанол.

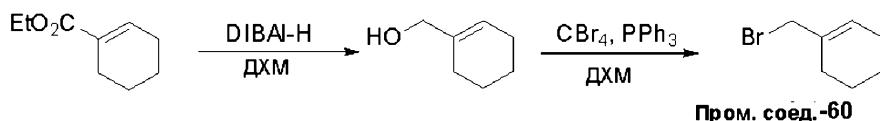
В круглодонную колбу добавили 5-(трифторметил)-2-фуральдегид (0,80 г, 4,9 ммоль), растворенный в ТГФ (12 мл). Раствор охладили до 0°C и по каплям добавляли 3,0 М раствор метилмагнийбромида в эфире (3,25 мл, 9,75 ммоль) в течение 30 мин. Полученную смесь затем перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию погасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали $EtOAc$ (3×). Затем объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением 1-[5-(трифторметил)-2-фурил]этанола (0,92 г, 100%).

Стадия 3. 2-(1-Бромэтил)-5-(трифторметил)фуран, промежуточное соединение 59.

К раствору 1-[5-(трифторметил)-2-фурил]этанола (0,27 г, 1,5 ммоль) и пиридина (0,024 мл, 0,30 ммоль) в ДХМ (5 мл) при -75°C по каплям добавили трибромид фосфора (0,14 мл, 1,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин, а затем оставили стоять в морозильной камере (-25°C) в течение ночи. Затем смесь охладили на ледяной бане и медленно добавили воду (3 мл). Затем смесь разделили между ДХМ и водой. Отделенный органический слой последовательно промыли водой, 1 М раствором $NaHCO_3$ и насыщенным солевым раствором. Затем его высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением 2-(1-бромэтил)-5-(трифторметил)фурана (0,36 г, 100%).

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 6,73 (дд, $J=3,3, 1,0$ Гц, 1H), 6,40 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 5,18 (к, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,05 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

Пример 34. 1-(Бромметил)циклогексен, промежуточное соединение 60



Стадия 1. Циклогекс-1-ен-1-илметанол.

К раствору метил-1-циклогексен-1-карбоксилата (1,50 мл, 11,0 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавили дигибутилалюминия гидрид (1 М раствор в толуоле; 25 мл, 25 ммоль) при -78°C и перемешивали смесь в течение 1 ч. Данные ТСХ (3:1 гексаны: $EtOAc$) показали, что реакция завершена. Смесь погасили метанолом (10 мл) и 1н. $NaOH$ (10 мл), а затем перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Смесь экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали с получением циклогекс-1-ен-1-илметанола (1,3 г, 100%).

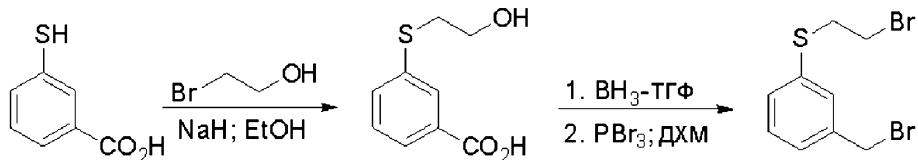
Стадия 2. 1-(Бромметил)циклогексен, промежуточное соединение 60.

Трифенилfosфин (3,2 г, 12,3 ммоль) добавили к раствору циклогекс-1-ен-1-илметанола (1,25 г, 11,1 ммоль) и тетрабромида углерода (4,4 г, 13,4 ммоль) в ДХМ (25 мл) при 0°C. Затем смесь оставили медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Через 16 ч смесь концентрировали и очистили на силикагеле. Продукт является неполярным и элюируется вместе с трибромидом углерода. Трибромид углерода удалили под пониженным давлением с получением

1-(бромметил)циклогексена (1,8 г, 92%).

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 5,90 (с, 1H), 3,97 (с, 2H), 2,18-2,11 (м, 2H), 2,10-2,02 (м, 2H), 1,75-1,65 (м, 2H), 1,65-1,52 (м, 2H).

Пример 35. 1-[(2-Бромэтил)сульфанил]-3-(бромметил)бензол-2-бромэтил-3-(бромметил)-фенилсульфид, промежуточное соединение 112



Стадия 1. 3-[(2-Гидроксиэтил)сульфанил]бензойная кислота.

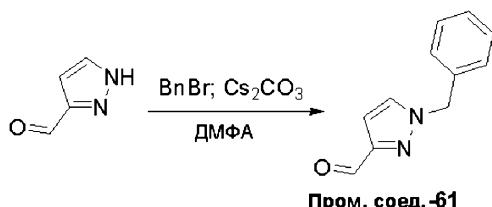
Гидрид натрия (0,45 г, 19 ммоль) медленно добавили к раствору м-меркаптобензойной кислоты (0,97 г, 6,3 ммоль) в этаноле (25,0 мл) при комнатной температуре. Затем к полученному раствору добавили 2-бромэтанол (0,79 г, 6,3 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали полученную смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. К раствору добавили уксусную кислоту (5 мл) и концентрировали смесь. Добавили воду (30 мл), чтобы растворить неочищенный остаток, и экстрагировали смесь ДХМ (2×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали с получением 3-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]бензойной кислоты (1,2 г, 94%).

Стадия 2. 1-[(2-Бромэтил)сульфанил]-3-(бромметил)бензол-2-бромэтил-3-(бромметил)-фенилсульфид, промежуточное соединение 112.

Комплекс борана-ТГФ (1,04 мл, 10,6 ммоль) по каплям добавили к раствору 3-[(2-гидроксиэтил)сульфанил]бензойной кислоты (1,05 г, 5,3 ммоль) в ТГФ (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем реакционную смесь разбавили этилацетатом (80 мл) и промыли раствор водой (2×). Органический слой высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного промежуточного спирта. Указанное промежуточное соединение затем перемешивали в виде раствора 2-{[3-(гидроксиметил)фенил]сульфанил}этанола (0,60 г, 3,3 ммоль) в ДХМ (20 мл) при комнатной температуре. К этой смеси по каплям добавили трибромид фосфора (1,8 г, 6,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, а затем разбавили ДХМ (50 мл). Смесь промыли водой. Затем органический слой высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением 1-[(2-бромэтил)сульфанил]-3-(бромметил)бензол-2-бромэтил-3-(бромметил)фенилсульфида (0,79 г, 78%).

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,40 (с, 1H), 7,23-7,31 (м, 3H), 4,45 (с, 2H), 3,40-3,50 (м, 2H), 3,25-3,35 (м, 2H).

Пример 36. 1-Бензил-1Н-пиразол-3-карбальдегид, промежуточное соединение 61



Пром. соед.-61

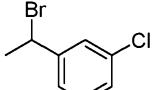
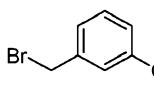
Стадия 1. 1-Бензил-1Н-пиразол-3-карбальдегид, промежуточное соединение 61.

В круглодонную колбу объемом 100 мл загрузили пиразол-3-карбальдегид (250 мг, 2,60 ммоль), Cs₂CO₃ (2,12 г, 6,50 ммоль) и ДМФА (10 мл). К полученной суспензии добавили бензилбромид (325 мкл, 2,7 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Реакционную смесь вылили в воду (50 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очистили на силикагеле с получением 1-бензил-1Н-пиразол-3-карбальдегида (372 мг, 77%).

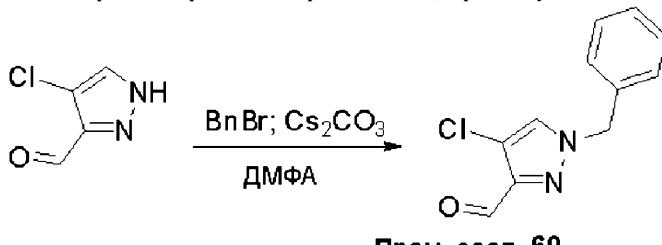
¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 10,01-9,98 (м, 1H), 7,42 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,41-7,32 (м, 3H), 7,28-7,23 (м, 2H), 6,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,40 (с, 2H).

Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанных исходных соединений.

Исходное соединение	Название / № соединения	Характеристики
	1-(1-Фенилэтил)-1Н-пиразол-3-карбальдегид / Промежуточное соединение 62	ЖХМС (FA): m/z = 201 (M+H).
	1-Изопропил-1Н-пиразол-3-карбальдегид / Промежуточное соединение 63	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,97 (с, 1H), 7,47 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 4,66 – 4,45 (м, 1H), 1,56 (д, J = 6,7 Гц, 6H).
	1-Изобутил-1Н-пиразол-3-карбальдегид / Промежуточное соединение 64	^1H ЯМР (CDCl_3) δ 9,97 (с, 1H), 7,41 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 2,4 Гц, 1H), 4,01 (д, J = 7,3 Гц, 2H), 2,34 – 2,16 (м, 1H), 0,94 (д, J = 6,7 Гц, 6H).
	1-(2,3-Дигидро-1Н-инден-1-ил)-1Н-пиразол-3-карбальдегид / Промежуточное соединение 65	ЖХМС (FA): m/z = 213 (M+H).
	1-(Циклогексилметил)-1Н-пиразол-3-карбальдегид / Промежуточное	ЖХМС (FA): m/z = 193 (M+H).

	соединение 66	
 Промежуточное соединение 1	1-[1-(3-Хлорфенил)этил]-1Н-пиразол-3-карбальдегид / Промежуточное соединение 67	ЖХМС (FA): $m/z = 235$ (M+H).
 Промежуточное соединение 68	1-(3-Хлорбензил)-1Н-пиразол-3-карбальдегид / Промежуточное соединение 68	ЖХМС (FA): $m/z = 221$ (M+H).

Пример 37. 1-Бензил-4-хлор-1Н-пиразол-3-карбальдегид, промежуточное соединение 69

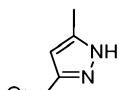


Стадия 1. 1-Бензил-4-хлор-1Н-пиразол-3-карбальдегид, промежуточное соединение 69.

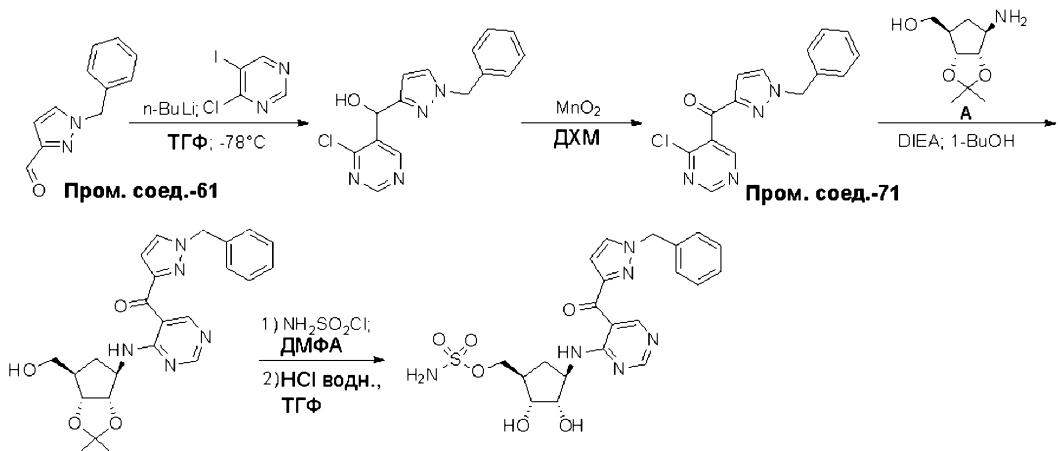
К раствору 4-хлор-3-формилпиразола (500 мг, 3,8 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавили Cs_2CO_3 (3,1 г, 9,6 ммоль), затем бензилбромид (0,50 мл, 4,2 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 1 ч. Реакцию погасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали Et_2O (3×100 мл). Объединенные органические слои высушали над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением 1-бензил-4-хлор-1Н-пиразол-3-карбальдегида (570 мг, 67%).

^1H ЯМР (ДМСО) δ 9,87 (д, $J=0,6$ Гц, 1Н), 8,35 (д, $J=0,5$ Гц, 1Н), 7,41-7,30 (м, 5Н), 5,44 (с, 2Н).

Соединение, указанное в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанного исходного соединения.

Исходное соединение	Название / № соединения	Данные ЖХМС
 1-Бензил-5-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегид / Промежуточное соединение 70		ЖХМС (FA): $m/z = 201,1$ (M+H).

Пример 38. [(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[(1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат I-142



Стадия 1. (1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-хлорпиrimидин-5-ил)метанол.

4-Хлор-5-йодпиrimидин (300 мг, 1,25 ммоль) взвесили в 2-горлую круглодонную колбу объемом 100 мл и продули колбу аргоном. Указанное исходное соединение растворили в ТГФ (10 мл) и охладили раствор до -78°C. К раствору добавили н-бутиллитий (2,50 М в гексане; 1,0 мл, 2,5 ммоль) при -78°C, а затем перемешивали смесь в течение 30 мин. К полученной смеси по каплям добавили раствор 1-бензил-1Н-пиразол-3-карбальдегида (211 мг, 1,1 ммоль) в ТГФ (4 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 30 мин. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (4×50 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-хлорпиrimидин-5-ил)метанола (304 мг, 85%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): *m/z*=301,4 (M+H).

Стадия 2. (1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-хлорпиrimидин-5-ил)метанон, промежуточное соединение 71.

К раствору (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-хлорпиrimидин-5-ил)метанола (285 мг, 0,95 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавили оксид марганца(IV) (0,82 г, 9,5 ммоль) и перемешивали смесь в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита, а остаточное твердое вещество несколько раз промыли ДХМ. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очистили остаток на силикагелевой колонке с получением (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-хлорпиrimидин-5-ил)метанона (257 мг, 91%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (FA): *m/z*=299,4 (M+H).

Стадия 3. (1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{{[3aS,4R,6R,6aR]-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)метанон.

(1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-хлорпиrimидин-5-ил)метанон (120 мг, 0,40 ммоль) и (1R,2S,3R,4R)-1-амино-2,3-(изопропилиденил)дигидрокси-4-гидроксиметилцикlopентан (A) (90 мг, 0,48 ммоль) (описание синтеза указанного исходного соединения см.: Claiborne, C.F. и другие., публикация заявки РСТ WO 2008/019124) взвесили в реакционный сосуд. К указанной смеси добавили 1-BuOH (2,4 мл) и DIEA (0,14 мл, 0,80 ммоль) и закрыли пробирку в атмосфере аргона. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при 105°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. К полученному остатку добавили воду (30 мл) и экстрагировали полученную смесь EtOAc (50 мл×4). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{{[3aS,4R,6R,6aR]-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (175 мг, 92%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (FA): *m/z*=450,5 (M+H).

Стадия 4. [(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[(1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат I-142.

К раствору (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{{[3aS,4R,6R,6aR]-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (162 мг, 0,36 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) добавили хлорсульфонамид (83 мг, 0,72 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 10 мин. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением про-

межуточного сульфамата [(162 мг, 81%.

ЖХМС (FA): m/z=529,5 (M+H)], который затем растворили в ТГФ (2,0 мл). К полученному раствору добавили воду (2 мл) и концентрированную HCl (0,35 мл, 4,2 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 2 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ (30 мл) и экстрагировали EtOAc (4×50 мл). Объединенные органические слои высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением [(1R,2R,3S,4R)-4-(5-[(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамата (128 мг, 89%).

¹Н ЯМР (ДМСО) δ 9,47 (с, 1H), 9,07 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,07 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,41-7,26 (м, 5H), 6,92 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,92 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,74 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,50-4,41 (м, 1H), 4,07 (дд, J=9,7, 6,1 Гц, 1H), 3,98 (дд, J=9,7, 6,6 Гц, 1H), 3,79 (дд, J=13,0, 5,8 Гц, 1H), 3,71 (дд, J=9,5, 4,8 Гц, 1H), 2,38-2,28 (м, 1H), 2,25-2,15 (м, 1H), 1,15 (дт, J=12,9, 8,7 Гц, 1H).

ЖХМС (FA): m/z=489,5 (M+H).

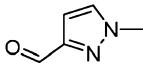
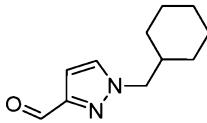
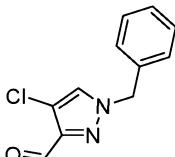
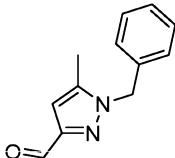
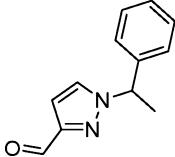
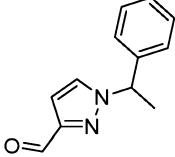
Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений. На описанных реакционных стадиях могут быть использованы следующие альтернативные условия.

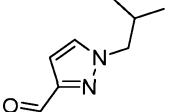
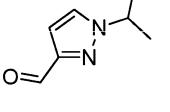
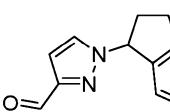
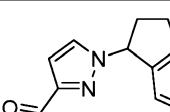
Стадия 2. Окисление Десс-Мартина вместо окисления диоксидом марганца.

Стадия 3. K₂CO₃/ДМФА; DIEA/1-пропанол вместо DIEA/1-бутанола.

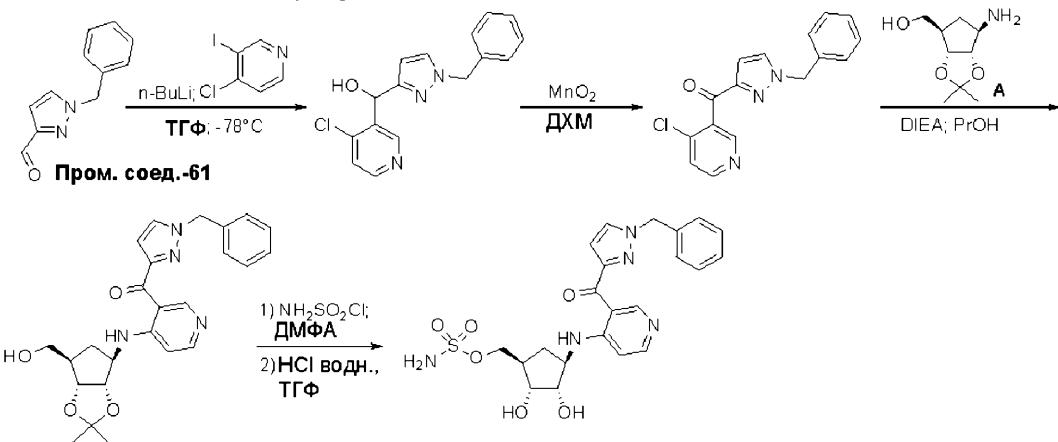
Стадия 5. ТФК водн. и H₃PO₄ водн. вместо HCl водн.

I-351/I-361 и I-323/I-353 (бензиловые центральные структуры) были получены в виде диастереомерных смесей и разделены с помощью ВЭЖХ (хиральная колонка). Абсолютные конфигурации неопределенных стереоцентров неизвестны.

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-345	ЖХМС (FA): $m/z = 413,5$ (M+H).
	I-82	ЖХМС (FA): $m/z = 495,4$ (M+H).
Промежуточное соединение 66		
	I-139	ЖХМС (FA): $m/z = 523,3$ (M+H).
Промежуточное соединение 69		
	I-31	ЖХМС (FA): $m/z = 503,5$ (M+H).
Промежуточное соединение 70		
	I-351	ЖХМС (FA): $m/z = 503,5$ (M+H).
Промежуточное соединение 62		
	I-361	ЖХМС (FA): $m/z = 503,5$ (M+H).
Промежуточное соединение 62		

	I-173	ЖХМС (FA): $m/z = 455,4$ (M+H).
Промежуточное соединение 64		
	I-220	ЖХМС (FA): $m/z = 441,5$ (M+H).
Промежуточное соединение 63		
	I-323	ЖХМС (FA): $m/z = 515,5$ (M+H).
Промежуточное соединение 65		
	I-353	ЖХМС (FA): $m/z = 515,6$ (M+H).
Промежуточное соединение 65		

Пример 39. [(1R,2R,3S,4R)-4-({3-[(1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиридин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксиклопентил]метилсульфамат I-56



Стадия 1. (1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-хлорпиридин-3-ил)метанол.

В высушенную на горелке круглодонную колбу, оснащенную мешалкой, добавили 4-хлор-5-йодпиrimидин (0,69 г, 2,9 ммоль), растворенный в ТГФ (15 мл). Колбу продули аргоном и охладили до -78°C. К полученному раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М в гексане; 2,3 мл, 5,8 ммоль) при -78°C и перемешивали смесь в течение 30 мин. К полученной смеси по каплям добавили 1-бензил-1Н-пиразол-3-карбальдегид (0,49 г, 2,6 ммоль), растворенный в ТГФ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакцию погасили насыщенным раствором NH₄Cl, а затем экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-хлорпиридин-3-ил)метанола (0,57 г, 66%).

ЖХМС (FA): $m/z=300,4$ (M+H).

Стадия 2. (1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-хлорпиридин-3-ил)метанон.

К раствору (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-хлорпиридин-3-ил)метанола (0,57 г, 1,9 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавили оксид марганца(IV) (1,66 г, 19,1 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 19 ч при

комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровали через слой целита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество ДХМ. Затем фильтрат концентрировали *in vacuo* и очистили остаток на силикагеле с получением (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-хлорпиридин-3-ил)метанона (0,53 г, 94%).

ЖХМС (FA): $m/z=298,3$ ($M+H$).

Стадия 3. (1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиридин-3-ил)метанон.

(1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-хлорпиридин-3-ил)метанон (0,26 г, 0,87 ммоль) и А (0,18 г, 0,96 ммоль) взвесили в реакционный сосуд объемом 20 мл. К указанной смеси добавили 1-пропанол (5 мл) и DIEA (0,30 мл, 1,7 ммоль). Полученную смесь закрыли и перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь нагревали при 160°C в микроволновом реакторе в течение 90 мин. Затем смесь охладили до комнатной температуры и погасили водой. Затем реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиридин-3-ил)метанона (0,17 г, 43%).

ЖХМС (FA): $m/z=449,5$ ($M+H$).

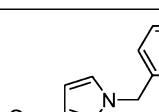
Стадия 4. [(1R,2R,3S,4R)-4-({3-[(1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиридин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат I-56.

К раствору (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиридин-3-ил)метанона (0,17 г, 0,37 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавили хлорсульфонамид (86 мг, 0,74 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 2 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и разбавили водой. Смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный промежуточный сульфамат растворили в ТГФ (3 мл) и воде (3 мл). К раствору добавили концентрированную HCl (0,47 мл, 5,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ с получением [(1R,2R,3S,4R)-4-({3-[(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиридин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамата (0,075 г, 41%).

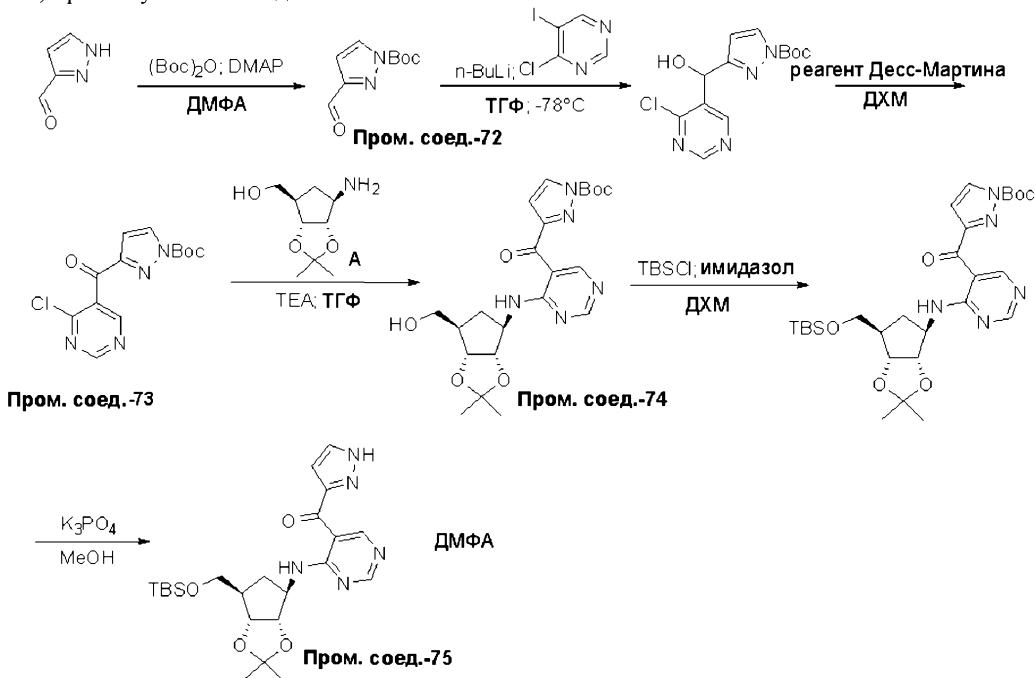
¹Н ЯМР (ДМСО) δ 9,34 (с, 1H), 8,91 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,04 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,41-7,25 (м, 5H), 6,91-6,84 (м, 2H), 5,49 (с, 2H), 4,12 (дд, $J=9,7, 5,3$ Гц, 1H), 4,00 (дд, $J=9,7, 6,9$ Гц, 1H), 3,85-3,75 (м, 1H), 3,72-3,66 (м, 2H), 2,45-2,36 (м, 1H), 2,29-2,19 (м, 1H), 1,21-1,10 (м, 1H).

ЖХМС (FA): $m/z=488,4$ ($M+H$).

Соединение, указанное в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанного исходного соединения.

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
 Промежуточное соединение 68	I-81	ЖХМС (FA): $m/z = 522,5$ ($M+H$).

Пример 40. (4-{{[3aS,4R,6R,6aR]-6-({[трет-Бутил(диметил)силандиокси]метил}-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиридин-5-ил)(1Н-пиразол-3-ил)метанон, промежуточное соединение 75



Стадия 1. трет-Бутил-3-формил-1Н-пиразол-1-карбоксилат, промежуточное соединение 72.

Пиразол-3-карбальдегид (6,2 г, 65 ммоль) и DMAP (0,79 г, 6,5 ммоль) растворили в ДМФА (50,0 мл), к полученному раствору добавили ди-трет-бутилдикарбонат (21 г, 97 ммоль). Смесь охладили до 0°C и добавили TEA (4,5 мл, 32 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Добавили DCM (80 мл), чтобы разбавить реакционную смесь, и промыли ее водой (2×). Органический слой концентрировали и очистили на силикагеле с получением трет-бутил-3-формил-1Н-пиразол-1-карбоксилата (9,1 г, 71%).

Стадия 2. трет-Бутил-3-[(4-хлорпиридин-5-ил)(гидрокси)метил]-1Н-пиразол-1-карбоксилат.

В высушеннную на горелке круглодонную колбу, оснащенную мешалкой, добавили 4-хлор-5-йодпиридин (12,3 г, 51 ммоль), растворенный в ТГФ (200 мл). Колбу продули аргоном и охладили до -95°C. К указанному раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М в гексане; 43 мл, 107 ммоль) при -95°C и перемешивали смесь в течение 10 мин. К полученной смеси по каплям добавили трет-бутил-3-формил-1Н-пиразол-1-карбоксилат (9,1 г, 46 ммоль), растворенный в ТГФ (30 мл), при -95°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакцию погасили раствором уксусной кислоты (7,9 мл) в ТГФ (15 мл), а затем нагрели до комнатной температуры. Добавили воду (80 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na2SO4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением трет-бутил-3-[(4-хлорпиридин-5-ил)(гидрокси)метил]-1Н-пиразол-1-карбоксилата (10,2 г, 64%).

ЖХМС (AA): m/z=311 (M+H).

Стадия 3. трет-Бутил-3-[(4-хлорпиридин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилат, промежуточное соединение 73.

трет-Бутил-3-[(4-хлорпиридин-5-ил)(гидрокси)метил]-1Н-пиразол-1-карбоксилат (1,0 г, 3,3 ммоль) растворили в DCM (30 мл) и к указанному раствору добавили периодинан Десс-Мартина (2,1 г, 4,9 ммоль). Затем смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Данные ТСХ показали, что реакция завершена. Реакционную смесь концентрировали и очистили на силикагеле с получением трет-бутил-3-[(4-хлорпиридин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилата (0,92, 90%).

ЖХМС (AA): m/z=309 (M+H).

Стадия 4. трет-Бутил-3-[(4-{{[3aS,4R,6R,6aR]-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиридин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилат, промежуточное соединение 74.

А (1,9 г, 9,9 ммоль) и [трет-бутил-3-[(4-хлорпиридин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилат (2,8 г, 9,0 ммоль) взвесили в круглодонную колбу объемом 50 мл, оснащенную мешалкой. К указанной смеси добавили 1-бутанол (5 мл), затем добавили DIEA (3,1 мл, 18 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавили воду (50 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (4×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над

Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением [трет-бутил-3-[(4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил]-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилата] (2,5 г, 61%).

ЖХМС (AA): $m/z=460$ ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 5. трет-Бутил-3-[(4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилат.

трет-Бутил-3-[(4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилат (0,31 г, 0,66 ммоль) и 1Н-имидаZол (0,14 г, 2,0 ммоль) растворили в ДХМ (15 мл). К указанному раствору добавили трет-бутилдиметилсилилхлорид (0,15 г, 1,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционный раствор концентрировали и очистили остаток на силикагеле с получением трет-бутил-3-[(4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилата (0,33 г, 86%).

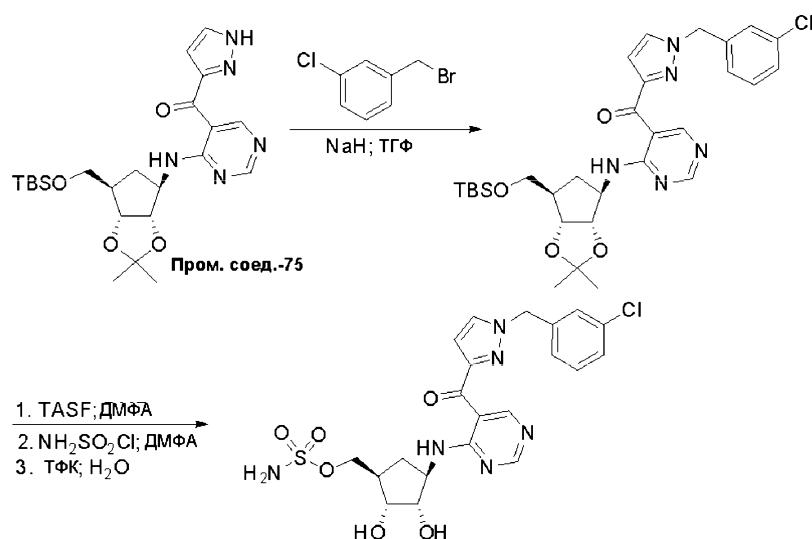
ЖХМС (AA): $m/z=575$ ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 6. (4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)(1Н-пиразол-3-ил)метанон, промежуточное соединение 75.

трет-Бутил-3-[(4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилат (2,4 г, 4,1 ммоль) растворили в метаноле (25 мл) и добавили раствор фосфата калия (0,44 г, 2,1 ммоль) в воде (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и разбавили EtOAc (100 мл). Полученную смесь промыли водой (2×). Органический слой высушали над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением (4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)(1Н-пиразол-3-ил)метанона (1,8 г, 90%).

ЖХМС (AA): $m/z=475$ ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 41. $\{(1\text{R},2\text{R},3\text{S},4\text{R})-4-[(5-[(1-(3-Хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксицикlopентил\}$ метилсульфамат I-40



Стадия 1. (4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)(1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил)метанон.

(4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)(1Н-пиразол-3-ил)метанон (0,13 г, 0,26 ммоль) растворили в ТГФ (15 мл). К указанному раствору добавили гидрид натрия (0,025 г, 1,0 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. К полученному раствору добавили 1-(бромметил)-3-хлор-бензол (0,11 г, 0,52 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем добавили раствор уксусной кислоты (1 мл) и метанола (2 мл), чтобы погасить реакцию. Смесь концентрировали и очистили неочищенный продукт на силикагеле с получением (4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)(1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил)метанона (0,053 г, 34%).

ЖХМС (АА): $m/z=598$ (M+H).

Стадия 2. $\{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-[(1-(3-Хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил)пиридин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксицикlopентил\}метилсульфамат$ I-40.

(4- $\{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-([трет-Бутил(диметил)силил]окси]метил\}-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино)пиридин-5-ил][1-(3-хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]метанон (0,053 г, 0,09 ммоль) растворили в ДМФА (1 мл). К указанному раствору добавили трис-(диметиламино)сульфония триметилсиландифторид (TASF) в ДМФА (0,25 М раствор в ДМФА; 1,8 мл, 0,44 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 20 мин. Затем к полученному раствору добавили хлорсульфонамид (0,051 г, 0,44 ммоль) и перемешивали в течение 20 мин. Затем к реакционной смеси добавили воду и экстрагировали смесь EtOAc (2 \times). Объединенные органические слои концентрировали и растворили в растворе ТФК (5,0 мл) и воды (0,50 мл). Затем полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрировали и очистили неочищенный остаток препартивной ВЭЖХ с получением $\{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-[(1-(3-хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил)пиридин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксицикlopентил\}метилсульфамата$ (25 мг, 50%).$

^1H ЯМР (MeOD) δ 9,62 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 7,84 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 3H), 7,23 (дд, $J=6,4, 2,1$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,64-4,51 (м, 1H), 4,18 (дд, $J=8,3, 7,2$ Гц, 2H), 3,94 (дд, 2H), 2,59-2,45 (м, 1H), 2,45-2,27 (м, 1H), 1,44-1,30 (м, 1H).

ЖХМС (АА): $m/z=523,1$ (M+H).

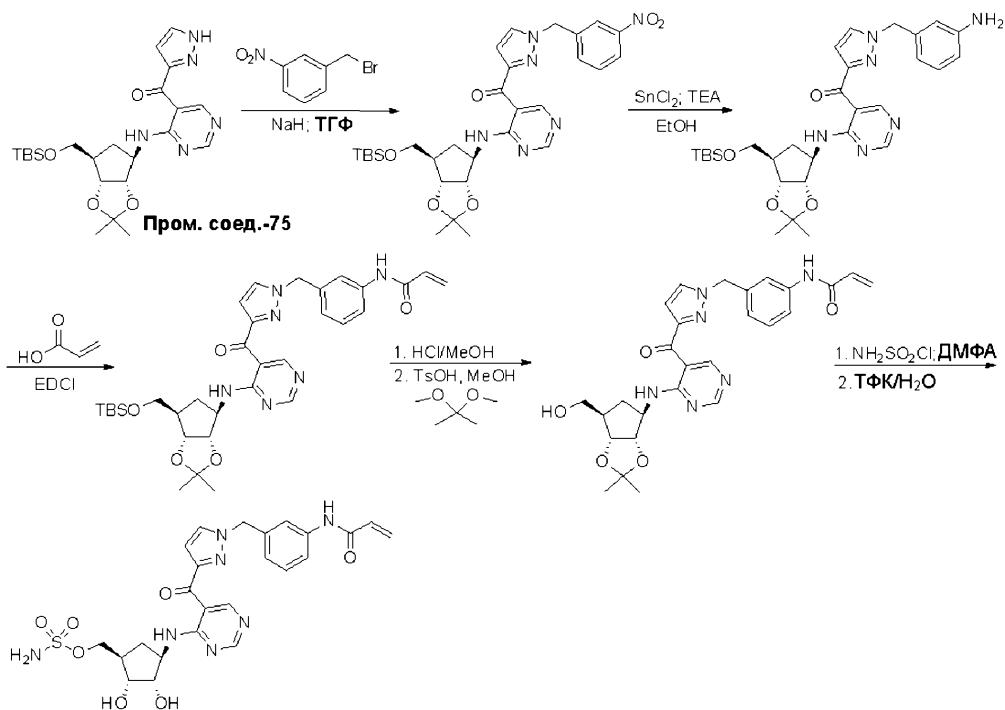
Соединения, перечисленные в представленной ниже таблице, получили по таким же способам, как описано выше, исходя из указанных исходных соединений. На описанных реакционных стадиях могут быть использованы следующие альтернативные условия.

Стадия 1. Cs_2CO_3 вместо NaH .

Стадия 2. HF/пиридин вместо TASF; HCl водн. представляет собой приемлемую замену ТФК водн.

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-159	ЖХМС (FA): $m/z = 557,1$ (M+H).
	I-160	ЖХМС (FA): $m/z = 490,1$ (M+H).
	I-247	ЖХМС (FA): $m/z = 490,1$ (M+H).
	I-1	ЖХМС (FA): $m/z = 616,9$ (M+H).

Пример 42. [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-({1-[3-(Акрилоиламино)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)-пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат I-313



Стадия 1. (4-{{[3aS,4R,6R,6aR]-6-({{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)[1-(3-нитробензил)-1Н-пиразол-3-ил]метанон.

Гидрид натрия (0,030 г, 1,3 ммоль) добавили к раствору (4-{{[3aS,4R,6R,6aR]-6-({{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)(1Н-пиразол-3-ил)метанона (0,18 г, 0,39 ммоль) в ТГФ (15 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавили 1-(бромметил)-3-нитробензол (0,14 г, 0,65 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавили раствор уксусной кислоты (1 мл) и метанола (2 мл), чтобы погасить реакцию, и концентрировали полученный раствор. Остаток очистили на силикагеле с получением (4-{{[3aS,4R,6R,6aR]-6-({{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)[1-(3-нитробензил)-1Н-пиразол-3-ил]метанона (192 мг, 81%).

ЖХМС (FA): m/z=609,3 (M+H).

Стадия 2. [1-(3-Аминобензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-{{[3aS,4R,6R,6aR]-6-({{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил]метанон.

(4-{{[3aS,4R,6R,6aR]-6-({{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)[1-(3-нитробензил)-1Н-пиразол-3-ил]метанон (0,20 г, 0,33 ммоль) растворили в абсолютном этаноле (20 мл). К полученному раствору добавили дихлорид олова (0,63 г, 3,3 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Добавили TEA (1 мл) и полученное твердое вещество отфильтровали и промыли метанолом. Фильтрат концентрировали с получением [1-(3-аминобензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-{{[3aS,4R,6R,6aR]-6-({{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил]метанона (0,16 г, 80%).

ЖХМС (FA): m/z=579,5 (M+H).

Стадия 3. N-[3-({3-[(4-{{[3aS,4R,6R,6aR]-6-({{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-ил}метил)фенил]акриламид.

[1-(3-Аминобензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-{{[3aS,4R,6R,6aR]-6-({{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)метанон (0,053 г, 0,092 ммоль) и N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (0,053 г, 0,28 ммоль) перемешивали в виде раствора в ТГФ (10 мл). К указанному раствору добавили TEA (0,047 г, 0,46 ммоль) и акриловую кислоту (0,013 г, 0,18 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и очистили остаток на силикагеле с получением N-[3-({3-[(4-{{[3aS,4R,6R,6aR]-6-({{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-

цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1H-пиразол-1-ил}метил)фенил]-акриламида (38 мг, 65%).

ЖХМС (FA): m/z=633,5 (M+H).

Стадия 4. N-[3-(3-[(4-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(Гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1H-пиразол-1-ил}метил)фенил]-акриламид.

N-[3-(3-[(4-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-([трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1H-пиразол-1-ил}метил)фенил]-акриламид (0,037 г, 0,058 ммоль) добавили к 0,05 М раствору HCl в метаноле (8,0 мл, 0,40 ммоль) и перемешивали полученный раствор при комнатной температуре в течение 1 ч. В это время анализ ЖХМС показал, что удаление группы TBS завершено, но удалена также ацетонидная защитная группа. Реакционную смесь концентрировали и добавили метанол (10 мл), 2,2-диметоксипропан (0,069 г, 0,66 ммоль) и п-толуолсульфоновую кислоту (0,017 г, 0,099 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очистили остаток на силикагеле с получением N-[3-(3-[(4-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1H-пиразол-1-ил}метил)фенил]акриламида (18 мг, 60%).

ЖХМС (FA): m/z=519,5 (M+H).

Стадия 5. [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({1-[3-(Акрилоиламино)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)-пиrimидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат I-313.

К раствору N-[3-(3-[(4-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1H-пиразол-1-ил}метил)фенил]акриламида (0,015 г, 0,028 ммоль) в ДМФА (3 мл) добавили хлорсульфонамид (10 мг, 0,084 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 2 ч. К реакционной смеси добавили ТФК (1 мл) и воду (1 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь погасили добавлением NaHCO₃ и воды. Смесь экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои высушали над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очистили на силикагеле с получением [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({1-[3-(акрилоиламино)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамата (7 мг, 43%).

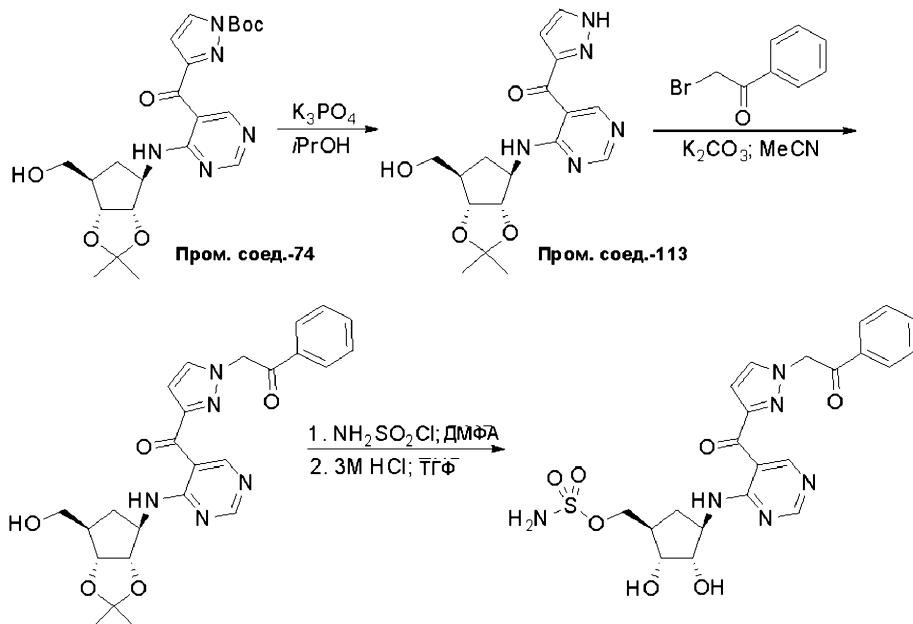
¹Н ЯМР (MeOD) δ 9,66 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,82 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J=6,7 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,34 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,08 (д, J=7,8 Гц, 1H), 6,96 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,46-6,29 (м, 2H), 5,75 (дд, J=9,2, 2,7 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,65-4,53 (м, 1H), 4,27-4,14 (м, 2H), 4,00-3,85 (м, 2H), 2,57-2,46 (м, 1H), 2,42-2,27 (м, 1H), 1,43-1,32 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z=558,2 (M+H).

Соединение, указанное в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя на стадии 3 из указанного исходного соединения.

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-67	ЖХМС (FA): $m/z = 580,1$ ($M+H$).

Пример 43. $\{(1R,2R,3S,4R)-2,3\text{-Дигидрокси}-4-[(5-\{[1-(2\text{-оксо-2\text{-фенилэтил})-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]цикlopентил\}метилсульфамат$ I-125



Стадия 1. $(4-\{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(Гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]-диоксол-4-ил]амино}пиридин-5-ил)(1H-пиразол-3-ил)метанон$, промежуточное соединение 113.

трет-Бутил-3-[(4-{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]-диоксол-4-ил]амино}пиридин-5-ил)карбонил]-1H-пиразол-1-карбоксилат (1,3 г, 2,9 ммоль) растворили в 2-пропаноле (50 мл) и добавили раствор фосфата калия (1,2 г, 5,7 ммоль) в воде (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем к реакционной смеси добавили воду (20 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (2×). Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали с получением $(4-\{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]-диоксол-4-ил]амино}пиридин-5-ил)(1H-пиразол-3-ил)метанона$ (0,82 г, 80%).

ЖХМС (FA): $m/z=360,2$ ($M+H$).

Стадия 2. $2-\{3-[(4-\{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(Гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]-диоксол-4-ил]амино}пиридин-5-ил)карбонил]-1H-пиразол-1-ил\}-1\text{-фенилэтанон}$.

Смесь $(4-\{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]-диоксол-4-ил]амино}пиридин-5-ил)(1H-пиразол-3-ил)метанона$ (0,10 г, 0,28 ммоль), 2-бромацетофенона (68 мг, 0,34 ммоль) и карбоната калия (48 мг, 0,35 ммоль) перемешивали в ацетонитриле (4 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин. К реакционной смеси добавили воду и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением $2-\{3-[(4-\{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]-диоксол-4-ил]амино}пиридин-5-ил)карбонил]-1H-пиразол-1-ил\}-1\text{-фенилэтанона}$ (0,075 г, 56%).

ЖХМС (FA): $m/z=476,5$ ($M+H$).

Стадия 3. $\{(1R,2R,3S,4R)-2,3\text{-Дигидрокси}-4-[(5-\{[1-(2\text{-оксо-2\text{-фенилэтил})-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]цикlopентил\}метилсульфамат$ I-125.

К раствору $2-\{3-[(4-\{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]-диоксол-4-ил]амино}пиридин-5-ил)карбонил]-1H-пиразол-1-ил\}-1\text{-фенилэтанона}$ (0,075 г, 0,16 ммоль) и TEA (0,066 мл, 0,47 ммоль) в ДМФА (1,2 мл) добавили хлорсульфонамид (54 мг, 0,47 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 2 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и разбавили водой. Смесь экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный промежуточный сульфамат растворили в ДМФА (2 мл) и добавили к этому раствору HCl (3,0 М в воде;

2 мл, 6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушивали над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением {[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-{[1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамата (41 мг, 50%).

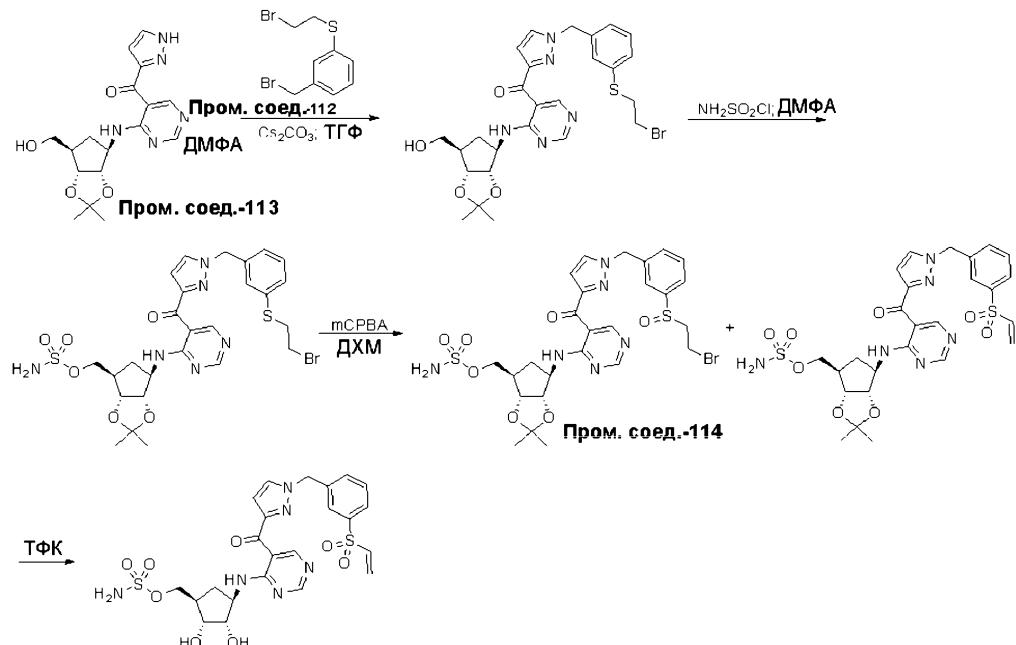
^1H ЯМР (ДМСО) δ 9,49 (с, 1H), 9,11 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,07 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,96 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,62 (т, $J=1,1$ Гц, 2H), 7,47 (с, 2H), 6,96 (с, 1H), 6,10 (с, 2H), 4,95 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,77-4,71 (м, 1H), 4,52-4,40 (м, 1H), 4,12-4,05 (м, 1H), 4,04-3,94 (м, 1H), 3,86-3,77 (м, 1H), 3,77-3,66 (м, 1H), 2,38-2,31 (м, 1H), 2,27-2,14 (м, 1H), 1,22-1,11 (м, 1H).

ЖХМС (FA): $m/z=517,2$ ($\text{M}+\text{H}$).

Соединения, перечисленные в таблице, получили таким же образом, как описано выше, исходят из перечисленных исходных соединений, использованных на стадии 2. Вместо ацетонитрила на стадии 2 в качестве растворителей приемлемы также ДМФА и ТГФ.

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-283	ЖХМС (FA): $m/z = 551,4$ ($\text{M}+\text{H}$).
	I-96	ЖХМС (FA): $m/z = 597,1$ ($\text{M}+\text{H}$).
	I-51	ЖХМС (FA): $m/z = 504,5$ ($\text{M}+\text{H}$).
	I-324	ЖХМС (FA): $m/z = 570,3$ ($\text{M}+\text{H}$).
соединение 110		
	I-70	ЖХМС (FA): $m/z = 524,5$ ($\text{M}+\text{H}$).
Промежуточное соединение 111		
	I-284	ЖХМС (FA): $m/z = 570,4$ ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 44. [(1R,2R,3S,4R)-2,3-Дигидрокси-4-{{[5-({1-[3-(винилсульфонил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат I-321



Стадия 1. (1-{3-[{2-Бромэтил}сульфанил]бензил}-1Н-пиразол-3-ил)(4-{[(3аS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3аН-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)метанон

В круглодонную колбу, оснащенную мешалкой, добавили (4-{{(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)(1H-пиразол-3-ил)метанон (0,12 г, 0,35 ммоль), 1-[(2-бромэтил)сульфанил]-3-(бромметил)бензол2-бромэтил 3-(бромметил)фенилсульфид (0,16 г, 0,52 ммоль), карбонат цезия (0,23 г, 0,69 ммоль) и ТГФ (10 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Смесь отфильтровали для удаления карбоната цезия и концентрировали фильтрат. Остаток очистили на силикагеле с получением (1-{{(2-бромэтил)сульфанил}бензил}-1H-пиразол-3-ил)(4-{{(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (0,15 г, 73%).

ЖХМС (FA): $m/z=590,5$ ($M+H$).

Стадия 2. [(3aR,4R,6R,6aS)-6-((5-[(1-3-[(2-Бромэтил)сульфанил]бензил}-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]метилсульфамат.

К раствору (1-{3-[(2-бромэтил)сульфанил]бензил}-1Н-пиразол-3-ил)(4-{{[3aS,4R,6R,6aR]-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (0,081 г, 0,14 ммоль) и DIEA (0,071 г, 0,55 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавили хлорсульфонамид (0,032 г, 0,28 ммоль) при 0°C и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин при указанной температуре. Реакционную смесь напрямую очистили на силикагеле с получением {[3aR,4R,6R,6aS]-6-({5-[(1-{3-[(2-бромэтил)сульфанил]бензил}-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-циклопента[d][1,3]диоксол-4-ил]метилсульфамат а (60 мг, 66%).

ЖХМС (FA): $m/z=669,5$ ($M+H$).

Стадия 3. [(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-Диметил-6-{{5-((1-[3-(винилсульфонил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}тетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]метилсульфамат и [(3aR,4R,6R,6aS)-6-{{5-[(1-{3-[2-бромэтил]сульфинил}бензил]-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]метилсульфамат, промежуточное соединение 114.

м-Хлорпербензойную кислоту (0,051 г, 0,30 ммоль) добавили к раствору [(3aR,4R,6R,6aS)-6-((5-[(1-3-[(2-бромэтил)сульфанил]бензил]-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиримидин-4-ил)амино)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]метилсульфамата (0,13 г, 0,19 ммоль) в ДХМ (10 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Затем к полученному раствору добавили DIEA (0,098 г, 0,76 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очистили остаток на силикагеле с получением [(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-((5-((1-[3-(винилсульфонил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил)карбонил)пиримидин-4-ил)амино)тетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]метилсульфамата (13 мг, 11%), ЖХМС (FA): $m/z=619,5$ ($M+H$) и [(3aR,4R,6R,6aS)-6-((5-[(1-3-[(2-бромэтил)сульфанил]

бензил}-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,2-диметилтетрагидро-3аН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]метилсульфамата, промежуточного соединения x (29 мг, 23%).

ЖХМС (FA): m/z=683,3 (M+H).

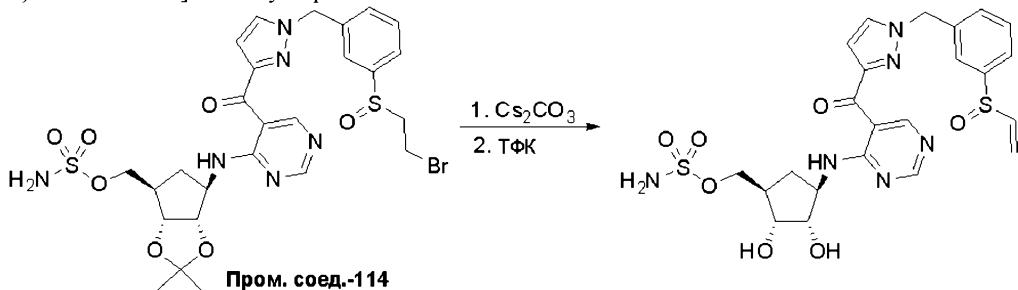
Стадия 4. [(1R,2R,3S,4R)-2,3-Дигидрокси-4-{{[5-({1-[3-(винилсульфонил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат I-321.

Раствор [(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-{{[5-({1-[3-(винилсульфонил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}тетрагидро-3аН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]метилсульфамата (0,014 г, 0,023 ммоль) в ТФК (4,5 мл) и воде (0,50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очистили неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ с получением [(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{[5-({1-[3-(винилсульфонил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамата номер I (6 мг, 47%).

¹Н ЯМР (MeOD) δ 9,53 (с, 1H), 8,53 (д, J=19,2 Гц, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,87-7,82 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,64-7,60 (м, 1H), 6,96 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,86 (м, J=30,5, 15,3 Гц, 1H), 6,37 (д, J=15,1 Гц, 1H), 6,09 (д, J=10,9 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,60-4,49 (м, 1H), 4,27-4,06 (м, 2H), 3,98-3,83 (м, 2H), 2,55-2,45 (м, 1H), 2,41-2,31 (м, 1H), 1,42-1,31 (м, 1H).

ЖХМС (AA): m/z=579,1 (M+H).

Пример 45. [(1R,2R,3S,4R)-2,3-Дигидрокси-4-{{[5-({1-[3-((R)-винилсульфинил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат и [(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{[5-({1-[3-((S)-винилсульфинил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат I-74



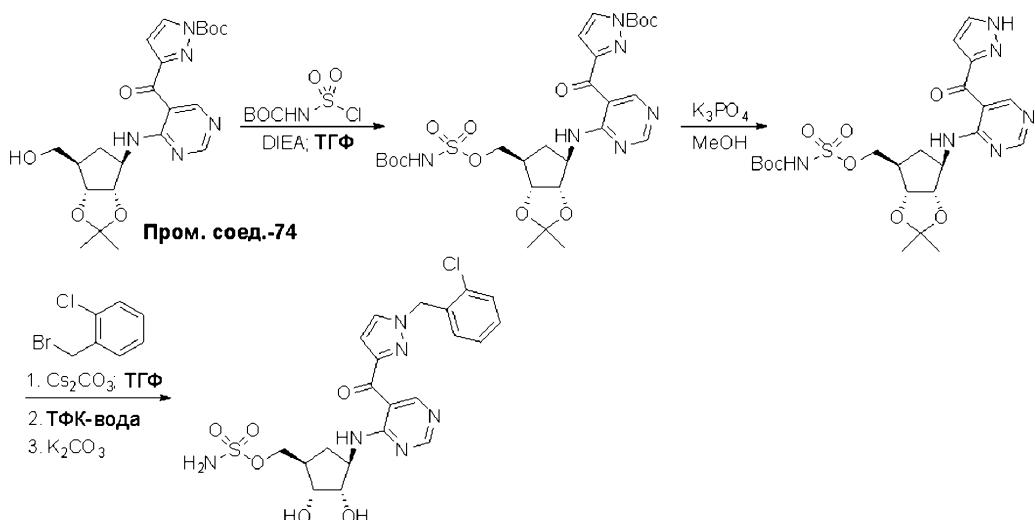
Стадия 1. [(1R,2R,3S,4R)-2,3-Дигидрокси-4-{{[5-({1-[3-((R)-винилсульфинил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат и [(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{[5-({1-[3-((S)-винилсульфинил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат I-74.

Карбонат цезия (0,14 г, 0,43 ммоль) добавили к раствору [(3aR,4R,6R,6aS)-6-{{[5-({1-[3-[(2-бромэтил)сульфинил]бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2,2-диметилтетрагидро-3аН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]метилсульфамата (0,029 г, 0,043 ммоль) в метаноле (5 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем концентрировали. К полученной смеси добавили воду (10 мл), а затем экстрагировали ДХМ (2×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный промежуточное соединение растворили в смеси ТФК (4,5 мл) и воды (0,5 мл). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали и очистили неочищенный продукт препаративной ВЭЖХ с получением [(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{[5-({1-[3-((R)-винилсульфинил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамата и [(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{[5-({1-[3-((S)-винилсульфинил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат в виде смеси диастереомеров (5 мг, 21%).

¹Н ЯМР (MeOD) δ 9,60 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,91-7,83 (м, 1H), 7,68-7,54 (м, 3H), 7,54-7,45 (м, 1H), 6,97 (д, J=2,4 Гц, 1H), 6,79 (дд, J=16,4, 9,6 Гц, 1H), 6,16 (д, 1H), 5,97 (д, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,63-4,50 (м, 1H), 4,24-4,12 (м, 2H), 3,97-3,90 (м, 2H), 2,59-2,44 (м, 1H), 2,42-2,31 (м, 1H), 1,43-1,33 (м, 1H).

ЖХМС (AA): m/z=563,1 (M+H).

Пример 46. ((1R,2R,3S,4R)-4-((5-(1-(2-Хлорбензил)-1Н-пиразол-3-карбонил)пиrimидин-4-ил)амино)-2,3-дигидроксицикlopентил)метилсульфамат I-193



Стадия 1. трет-Бутил-3-[(4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(7,7-диметил-3,3-диоксио-5-оксо-2,6-диокса-3лямбда-6-тиа-4-азаокт-1-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-3-[(4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(7,7-диметил-3,3-диоксио-5-оксо-2,6-диокса-3лямбда-6-тиа-4-азаокт-1-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилата (2,8 г, 6,0 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавили DIEA (1,8 г, 14 ммоль). Раствор охладили до 0°C и добавили трет-бутил(хлорсульфонил)карбамат (1,5 г, 6,9 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и очистили неочищенный продукт на силикагеле с получением трет-бутил-3-[(4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(7,7-диметил-3,3-диоксио-5-оксо-2,6-диокса-3лямбда-6-тиа-4-азаокт-1-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилата (2,9 г, 75%).

ЖХМС (AA): m/z=639 (M+H).

Стадия 2. [трет-Бутил-{{[(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-{{[5-(1Н-пиразол-3-илкарбонил)пиrimидин-4-ил]амино}тетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]метокси}сульфонил}карбамат].

трет-Бутил-3-[(4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(7,7-диметил-3,3-диоксио-5-оксо-2,6-диокса-3лямбда-6-тиа-4-азаокт-1-ил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилат (2,9 г, 4,5 ммоль) растворили в метаноле (80 мл) и добавили раствор фосфата калия (1,3 г, 6,0 ммоль) в воде (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очистили препаративной ВЭЖХ с получением [трет-бутил-{{[(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-{{[5-(1Н-пиразол-3-илкарбонил)пиrimидин-4-ил]амино}тетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]метокси}сульфонил}карбамата] (1,9 г, 77%).

ЖХМС (AA): m/z=539 (M+H).

Стадия 3. ((1R,2R,3S,4R)-4-((5-(1-(2-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-карбонил)пиrimидин-4-ил)амино)-2,3-дигидроксицикlopентил)метилсульфамат I-193.

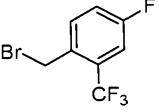
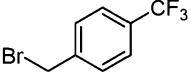
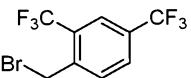
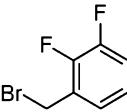
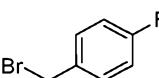
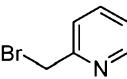
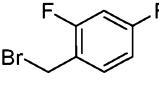
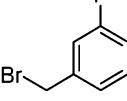
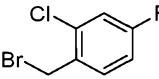
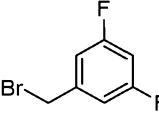
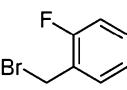
В 3-дражмовую пробирку добавили трет-бутил-{{[(3aR,4R,6R,6aS)-2,2-диметил-6-{{[5-(1Н-пиразол-3-илкарбонил)пиrimидин-4-ил]амино}тетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]метокси}сульфонил}карбамат (0,022 г, 0,041 ммоль), ТГФ (1,5 мл), 2-хлорбензилбромид (0,017 г, 0,082 ммоль) и карбонат цезия (0,13 г, 0,41 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 6 ч, затем отфильтровали через шприцевой фильтр для удаления твердых веществ. К неочищенному ТГФ раствору добавили ТФК (3,0 мл) и воду (0,2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем полностью выпарили растворитель. К неочищенному продукту добавили ДМСО (1,2 мл), карбонат калия (0,07 г, 0,50 ммоль) и воду (3 капли). Полученную смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч, отфильтровали для удаления твердых веществ, затем очистили препаративной ВЭЖХ с получением ((1R,2R,3S,4R)-4-((5-(1-(2-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-карбонил)пиrimидин-4-ил)амино)-2,3-дигидроксицикlopентил)метилсульфамата (6,0 мг, 27%).

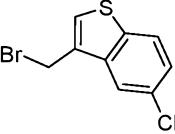
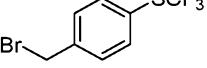
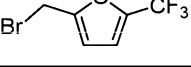
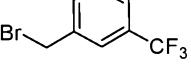
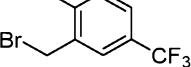
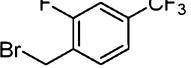
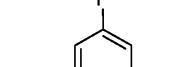
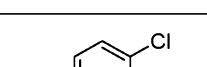
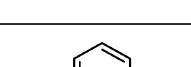
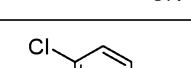
ЖХМС (AA): m/z=523 (M+H).

Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя на стадии 3 из указанных исходных соединений.

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-325	ЖХМС (FA): $m/z = 519$ (M+H).
	I-119	ЖХМС (FA): $m/z = 557,6$ (M+H).
	I-28	ЖХМС (FA): $m/z = 471,5$ (M+H).
	I-30	ЖХМС (FA): $m/z = 453,5$ (M+H).
	I-4	ЖХМС (FA): $m/z = 507,5$ (M+H).
	I-103	ЖХМС (FA): $m/z = 539,6$ (M+H).
	I-169	ЖХМС (FA): $m/z = 494,5$ (M+H).
	I-349	ЖХМС (FA): $m/z = 573,5$ (M+H).
	I-265	ЖХМС (FA): $m/z = 573,4$ (M+H).
	I-182	ЖХМС (FA): $m/z = 557,5$ (M+H).
	I-98	ЖХМС (FA): $m/z = 573,5$ (M+H).
	I-88	ЖХМС (FA): $m/z = 543,6$ (M+H).
	I-91	ЖХМС (FA): $m/z = 525,6$ (M+H).
	I-198	ЖХМС (FA): $m/z = 521,6$ (M+H).

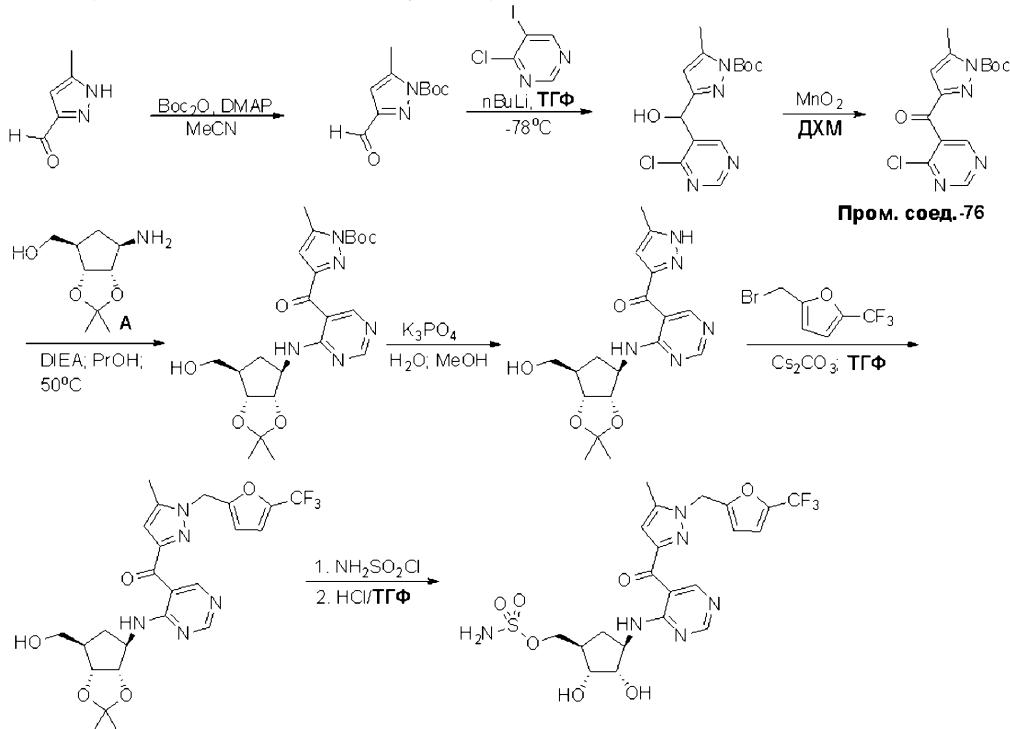
	I-314	ЖХМС (FA): $m/z = 543,6$ (M+H).
	I-190	ЖХМС (FA): $m/z = 525,6$ (M+H).
	I-267	ЖХМС (FA): $m/z = 625,6$ (M+H).
	I-118	ЖХМС (FA): $m/z = 553,6$ (M+H).
	I-318	ЖХМС (FA): $m/z = 579,6$ (M+H).
	I-225	ЖХМС (FA): $m/z = 543,6$ (M+H).
	I-249	ЖХМС (FA): $m/z = 514,6$ (M+H).
	I-33	ЖХМС (FA): $m/z = 541,5$ (M+H).
	I-146	ЖХМС (FA): $m/z = 541,5$ (M+H).

	I-121	ЖХМС (ФА): m/z = 575,6 (M+H).
	I-167	ЖХМС (ФА): m/z = 557,6 (M+H).
	I-266	ЖХМС (ФА): m/z = 625,6 (M+H).
	I-327	ЖХМС (ФА): m/z = 525,6 (M+H).
	I-106	ЖХМС (ФА): m/z = 507,6 (M+H).
	I-150	ЖХМС (ФА): m/z = 490,6 (M+H).
	I-336	ЖХМС (ФА): m/z = 525,6 (M+H).
	I-123	ЖХМС (ФА): m/z = 507,6 (M+H).
	I-194	ЖХМС (ФА): m/z = 541,5 (M+H).
	I-269	ЖХМС (ФА): m/z = 525,6 (M+H).
	I-338	ЖХМС (ФА): m/z = 507,6 (M+H).

	I-285	ЖXMC (FA): $m/z = 579,5$ (M+H).
	I-259	ЖXMC (FA): $m/z = 589,5$ (M+H).
	I-130	ЖXMC (FA): $m/z = 547,6$ (M+H).
	I-34	ЖXMC (FA): $m/z = 591,6$ (M+H).
	I-230	ЖXMC (FA): $m/z = 575,5$ (M+H).
	I-112	ЖXMC (FA): $m/z = 541,5$ (M+H).
	I-258	ЖXMC (FA): $m/z = 575,5$ (M+H).
	I-126	ЖXMC (FA): $m/z = 623,5$ (M+H).
	I-25	ЖXMC (FA): $m/z = 514,6$ (M+H).
	I-268	ЖXMC (FA): $m/z = 591,5$ (M+H).
	I-334	ЖXMC (FA): $m/z = 541,5$ (M+H).

	I-89	ЖХМС (FA): $m/z = 541,5$ (M+H).
	I-155	ЖХМС (FA): $m/z = 625,5$ (M+H).
	I-134	ЖХМС (FA): $m/z = 591,6$ (M+H).
	I-46	ЖХМС (FA): $m/z = 575,5$ (M+H).
	I-240	ЖХМС (FA): $m/z = 567,5$ (M+H).
	I-256	ЖХМС (FA): $m/z = 555,6$ (M+H).
	I-326	ЖХМС (FA): $m/z = 543,5$ (M+H).
	I-343	ЖХМС (FA): $m/z = 575,5$ (M+H).
	I-100	ЖХМС (FA): $m/z = 607$ (M+H).
	I-229	ЖХМС (FA): $m/z = 599,4$ (M+H).
	I-290	ЖХМС (FA): $m/z = 585,3$ (M+H).
	I-221	ЖХМС (FA): $m/z = 615,3$ (M+H).
	I-204	ЖХМС (FA): $m/z = 601,2$ (M+H).
	I-273	ЖХМС (FA): $m/z = 557,3$ (M+H).
	I-278	ЖХМС (FA): $m/z = 566$ (M+H).

Пример 47. [(1R,2R,3S,4R)-2,3-Дигидрокси-4-(5-[(5-метил-1-{5-(трифторметил)-2-фурил}метил]-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил]аминоцикlopентил]метилсульфамат I-138



Стадия 1. трет-Бутил-3-формил-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксилат.

5-Метил-1Н-пиразол-3-карбальдегид (5,4 г, 49 ммоль) растворили в ацетонитриле (200 мл) и охладили до 0°C при перемешивании. Добавили DMAP (0,60 г, 4,9 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (12,0 г, 59 ммоль) и оставили раствор нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили EtOAc (200 мл). Затем смесь промыли 1н. HCl (водн.) (2×100 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ (2×100 мл), высушили над сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением трет-бутил-3-формил-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксилата (3,9 г, 38%) в виде прозрачного маслянистого вещества.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 10,10 (с, 1H), 6,65 (с, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,72 (с, 9H).

Стадия 2. трет-Бутил-3-[(4-хлорпиrimидин-5-ил)(гидрокси)метил]-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксилат.

В высушенную на горелке круглодонную колбу, оснащенную мешалкой, добавили 4-хлор-5-йодпиrimидин (4,9 г, 20 ммоль), растворенный в ТГФ (40 мл). Колбу продули аргоном и охладили до -78°C. К полученному раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М в гексане; 17,1 мл, 42,8 ммоль) при -78°C и перемешивали смесь в течение 30 мин. К указанной смеси по каплям добавили трет-бутил-3-формил-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксилат (3,9 г, 18,6 ммоль), растворенный в ТГФ (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакцию погасили раствором уксусной кислоты (3,2 мл) в ТГФ (10 мл). К смеси добавили воду, а затем экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением трет-бутил-3-[(4-хлорпиrimидин-5-ил)(гидрокси)метил]-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксилата (1,0 г, 16%).

ЖХМС (FA): m/z=325,2 (M+H).

Стадия 3. трет-Бутил-3-[(4-хлорпиrimидин-5-ил)карбонил]-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксилат, промежуточное соединение 76.

К раствору трет-бутил-3-[(4-хлорпиrimидин-5-ил)(гидрокси)метил]-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксилата (1,0 г, 3,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавили оксид марганца(IV) (2,6 г, 30 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 19 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровали через слой целита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество ДХМ. Затем фильтрат концентрировали in vacuo и очистили остаток на силикагеле с получением трет-бутил-3-[(4-хлорпиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пирапрол-1-карбоксилата (0,81 г, 83%).

ЖХМС (FA): m/z=323,3 (M+H).

Стадия 4. трет-Бутил-3-[(4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил}карбонил]-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксилат.

А (0,069 г, 0,31 ммоль) и трет-бутил-3-[(4-хлорпиrimидин-5-ил)карбонил]-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксилат (0,090 г, 0,28 ммоль) взвесили в реакционном сосуде объемом 20 мл. К указанной смеси до-

бавили 1-пропанол (4 мл) и DIEA (0,10 мл, 0,56 ммоль). Полученную смесь закрыли и перемешивали, нагревая при 50°C, в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали смесь. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением трет-бутил-3-[(4-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пирамидин-5-ил)карбонил]-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксилата (0,13 г, 98%).

ЖХМС (FA): m/z=474 (M+H).

Стадия 5. (4-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(Гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пирамидин-5-ил)(5-метил-1H-пиразол-3-ил)метанон.

трет-Бутил-3-[(4-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пирамидин-5-ил)карбонил]-5-метил-1H-пиразол-1-карбоксилат (0,13 г, 0,27 ммоль) растворили в метаноле (2 мл) и добавили раствор фосфата калия (29 мг, 0,14 ммоль) в воде (0,20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и разбавили EtOAc и водой. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали с получением (4-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пирамидин-5-ил)(5-метил-1H-пиразол-3-ил)метанона (91 мг, 89%).

ЖХМС (FA): m/z=374 (M+H).

Стадия 6. (4-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(Гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пирамидин-5-ил)(5-метил-1-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-1H-пиразол-3-ил)метанон.

(4-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(Гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пирамидин-5-ил)(5-метил-1H-пиразол-3-ил)метанон (90 мг, 0,24 ммоль) растворили в ТГФ (10 мл). К полученному раствору добавили карбонат цезия (0,16 г, 0,48 ммоль) и 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фуран (0,063 г, 0,28 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 45 ч. Затем реакцию погасили добавлением воды и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением (4-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пирамидин-5-ил)(5-метил-1-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-1H-пиразол-3-ил)метанона (110 мг, 88%).

ЖХМС (FA): m/z=523 (M+H).

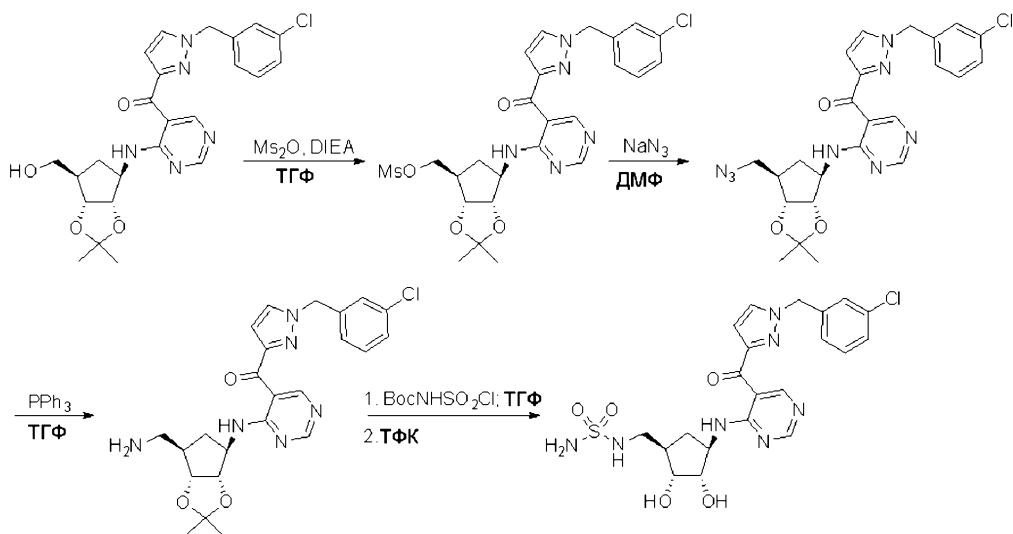
Стадия 7. [(1R,2R,3S,4R)-2,3-Дигидрокси-4-({5-[(5-метил-1-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пирамидин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамат I-138.

К раствору (4-[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aH-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пирамидин-5-ил)(5-метил-1-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-1H-пиразол-3-ил)метанона (0,11 г, 0,21 ммоль) и TEA (0,09 мл, 0,63 ммоль) в ДМФА (3,3 мл) добавили хлорсульфонамид (61 мг, 0,53 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 1 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ и разбавили водой. Смесь экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный промежуточный сульфамат растворили в ТГФ (3,1 мл). К раствору добавили воду (3,1 мл) и концентрированную HCl (0,54 мл, 6,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток растерли с ДХМ и отфильтровали с получением [(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-({5-[(5-метил-1-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пирамидин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамата (65 мг, 54%).

¹Н ЯМР (ДМСО) δ 9,45 (с, 1H), 9,09 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,46 (с, 2H), 7,23 (с, 1H), 6,71 (с, 2H), 5,61 (с, 2H), 4,93 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,75 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,53-4,39 (м, 1H), 4,14-4,04 (м, 1H), 4,04-3,93 (м, 1H), 3,85-3,76 (м, 1H), 3,76-3,65 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,37-2,26 (м, 1H), 2,26-2,14 (м, 1H), 1,23-1,05 (м, 1H).

ЖХМС (AA): m/z=561,4 (M+H).

Пример 48. N-({(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{{1-(3-Хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксциклопентил}метил)серы диамид I-136



Стадия 1. {(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(5-{{1-(3-Хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил}метилметансульфонат.

[1-(3-Хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-{{(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил}амино}пиридин-5-ил)метанон (описание синтеза см. в примере 41) (0,26 г, 0,55 ммоль) растворили в ТГФ (15 мл). Затем добавили DIEA (0,28 г, 2,2 ммоль) и метансульфоновый ангидрид (0,19 г, 1,1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавили ДХМ (50 мл) и промыли смесь водой (2×). Органический слой высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали с получением {(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(5-{{1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил}метилметансульфоната (0,30 г, 97%).

ЖХМС (АА): m/z=561 (M⁺).

Стадия 2. (4-{{(3aS,4R,6R,6aR)-6-(Азидометил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]-диоксол-4-ил}амино}пиридин-5-ил)[1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]метанон.

{(3aR,4R,6R,6aS)-6-[(5-{{1-(3-Хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил}метилметансульфонат (0,30 г, 0,54 ммоль) растворили в ДМФА (10 мл). Добавили азид натрия (0,14 г, 2,1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 40°C в течение 16 ч. Добавили воду (60 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (2×). Органический слой концентрировали и очистили на силикагеле с получением (4-{{(3aS,4R,6R,6aR)-6-(азидометил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил}амино}пиридин-5-ил)[1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]метанона. В качестве элюента использовали 40-90% EtOAc в гексане (0,17 г, 63%).

ЖХМС (АА): m/z=509 (M⁺).

Стадия 3. (4-{{(3aS,4R,6R,6aR)-6-(Аминометил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]-диоксол-4-ил}амино}пиридин-5-ил)[1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]метанон.

(4-{{(3aS,4R,6R,6aR)-6-(Азидометил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил}амино}пиридин-5-ил)[1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]метанон (0,17 г, 0,34 ммоль) растворили в растворе ТГФ (15 мл) и воды (1,0 мл). Добавили трифенилfosфин (0,18 г, 0,68 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционный растворитель выпарили in vacuo и очистили неочищенный материал на силикагеле с получением (4-{{(3aS,4R,6R,6aR)-6-(азидометил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил}амино}пиридин-5-ил)[1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]метанона (0,12 г, 74%).

ЖХМС (АА): m/z=483 (M⁺).

Стадия 4. N-({(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{{1-(3-Хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксциклопентил}метил)серы диамид I-136.

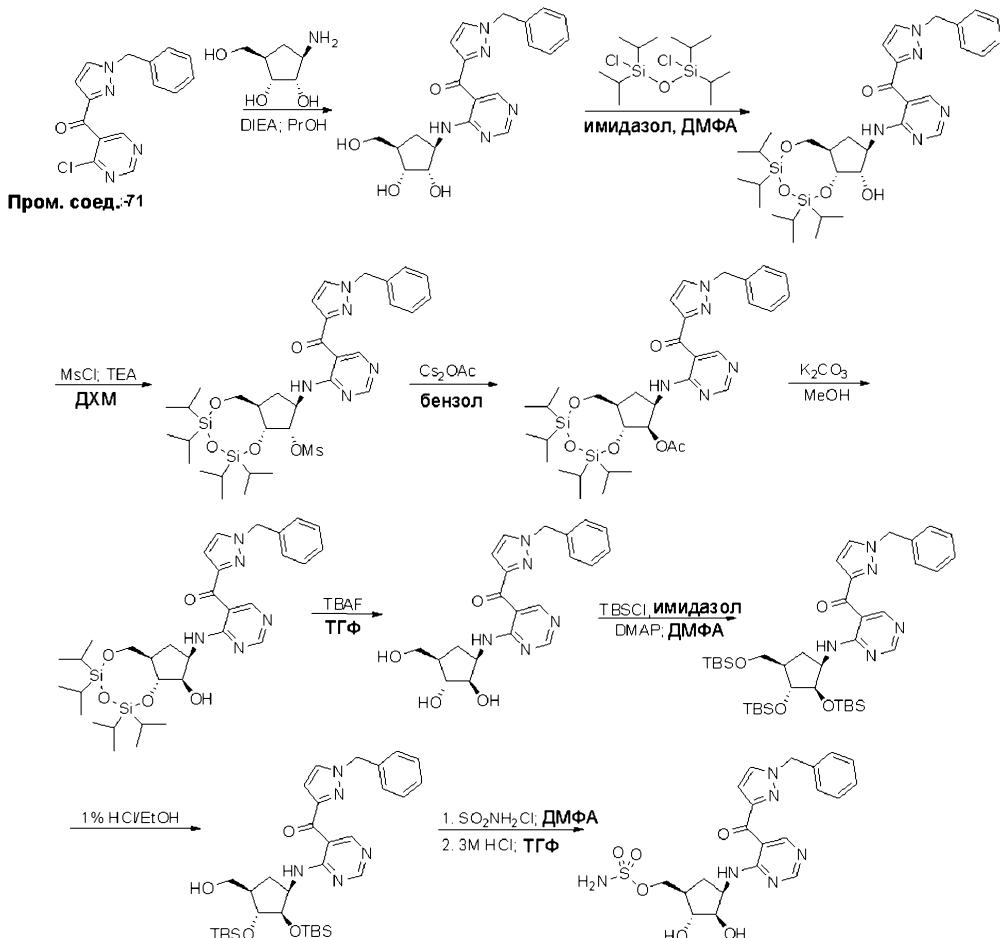
(4-{{(3aS,4R,6R,6aR)-6-(Аминометил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил}амино}пиридин-5-ил)[1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]метанон (0,12 г, 0,25 ммоль) растворили в ТГФ (20 мл). Затем к раствору добавили DIEA (0,10 г, 0,76 ммоль) и трет-бутил-(хлорсульфонил)карбамат (0,11 г, 0,51 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и очистили на силикагеле с получением Вос-защищенного промежуточного соединения [52 мг, 66%; ЖХМС (АА): m/z=662 (M⁺)], которое затем растворили в растворе ТФК (7,2 мл) и воды (0,80 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем растворитель выпарили и растворили остаток в

метаноле (5 мл). Добавили TEA (0,5 мл), чтобы нейтрализовать раствор, и полученную смесь концентрировали, а затем растворили в EtOAc (20 мл). Полученную смесь промыли водой (2×). Органический слой концентрировали с получением N-({(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксицикlopентил}метил)серы диамида (0,025 г, 61%).

¹Н ЯМР (MeOD) δ 9,64 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,86 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,44-7,29 (м, 3H), 7,29-7,20 (м, 1H), 6,98 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,58 (дд, J=15,3, 8,2 Гц, 1H), 4,00-3,93 (м, 1H), 3,90 (т, J=5,3 Гц, 1H), 3,28-3,17 (м, 1H), 3,10 (дд, J=12,8, 7,2 Гц, 1H), 2,52 (дт, J=13,3, 8,3 Гц, 1H), 2,32-2,16 (м, 1H), 1,31-1,25 (м, 1H).

ЖХМС (AA): m/z=522,2 (M+H).

Пример 49. [(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиридин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат I-135



Стадия 1. (1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{{[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-(гидроксиметил)-цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанон.

(1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-хлорпиридин-5-ил)метанон (1,00 г, 3,35 ммоль) и (1R,2S,3R,5R)-3-амино-5-(гидроксиметил)цикlopентан-1,2-диола гидрохлорид (0,68 г, 3,68 ммоль) взвесили в круглодонную колбу объемом 250 мл, оснащенную обратным холодильником. К указанной смеси добавили 1-пропанол (48 мл) и DIEA (1,75 мл, 10,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Реакционную смесь оставили остыть до комнатной температуры и концентрировали раствор. Остаток очистили на силикагеле с получением (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{{[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанона (1,3 г, 100%).

Стадия 2. (1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{{[(6aR,8R,9S,9aR)-9-гидрокси-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил]амино}пиридин-5-ил)метанон.

В круглодонную колбу объемом 100 мл в атмосфере азота загрузили (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{{[(1R,2S,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанон (1,3 г, 3,2 ммоль), DMFA (13 мл) и имидазол (0,87 г, 12,7 ммоль). По каплям добавляли раствор 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраизопропилдисилоксана (1,1 мл, 3,5 ммоль) в DMFA (10 мл) в течение 1 ч. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Через 16 ч реакционную смесь вылили в насыщенный раствор NaHCO₃ и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенные органические части промыли насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-

{[(6aR,8R,9S,9aR)-9-гидрокси-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]-триоксадисилоцин-8-ил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (1,9 г, 92%).

ЖХМС (FA): m/z=652 (M+H).

Стадия 3. (6aR,8R,9S,9aR)-8-{5-[(1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-илметансульфонат.

В круглодонную колбу объемом 500 мл в атмосфере азота загрузили (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-[(6aR,8R,9S,9aR)-9-гидрокси-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]-триоксадисилоцин-8-ил]амино}пиrimидин-5-ил)метанон (1,8 г, 2,8 ммоль), ДХМ (8 мл), ТЕА (0,42 мл, 3,0 ммоль) и DMAP (0,37 г, 3,0 ммоль). Реакционную смесь охладили на ледяной бане и по каплям добавили раствор метансульфонилхлорида (0,24 мл, 3,0 ммоль) в ДХМ (6 мл). Реакционную смесь затем оставили медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После перемешивания в течение 15 ч реакцию погасили добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушали над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали с получением (6aR,8R,9S,9aR)-8-{5-[(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-илметансульфоната (2 г, 100%).

ЖХМС (FA): m/z=731 (M+H).

Стадия 4. (6aR,8R,9R,9aR)-8-{5-[(1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-илацетат.

В круглодонную колбу объемом 500 мл в атмосфере азота загрузили (6aR,8R,9S,9aR)-8-{5-[(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-илметансульфонат (1,1 г, 1,5 ммоль), бензол (20 мл), 1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан (0,21 г, 0,78 ммоль) и ацетат цезия (0,91 г, 4,7 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 80°C при перемешивании. Через 7 ч добавили дополнительное количество ацетата цезия (0,91 г, 4,7 ммоль) и продолжали перемешивать реакционную смесь в течение ночи при 80°C. Затем данные ЖХМС показали наличие смеси желаемого продукта, исходного соединения и более полярных побочных продуктов. Затем реакционную смесь погасили добавлением воды, затем экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные экстракти концентрировали и очистили неочищенный материал на силикагеле с получением (6aR,8R,9R,9aR)-8-{5-[(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-илацетата (0,25 г, 24%).

ЖХМС (FA): m/z=694 (M+H).

Стадия 5. (1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-[(6aR,8R,9R,9aR)-9-гидрокси-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил]амино}пиrimидин-5-ил)метанон.

(6aR,8R,9R,9aR)-8-{5-[(1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-илацетат (0,15 г, 0,22 ммоль), метанол (7 мл) и карбонат калия (90 мг, 0,6 ммоль) перемешивали в сцинтиляционной пробирке объемом 20 мл при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и добавили насыщенный раствор бикарбоната натрия (водн.) (20 мл). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушали над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали с получением (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-[(6aR,8R,9R,9aR)-9-гидрокси-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (0,14 г, 99%).

ЖХМС (FA): m/z=652 (M+H).

Стадия 6. (1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-[(1R,2R,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанон.

(1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-[(6aR,8R,9R,9aR)-9-гидрокси-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-ил]амино}пиrimидин-5-ил)метанон (0,36 г, 0,55 ммоль) растворили в ТГФ (5 мл). Добавили TBAF (1,0 М раствор в ТГФ; 0,58 мл, 0,58 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 ч добавили дополнительное количество TBAF (1,0 М раствор в ТГФ; 0,2 мл, 0,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь еще 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очистили на силикагеле с получением (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-[(1R,2R,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (0,19 г, 84%).

ЖХМС (FA): m/z=410 (M+H).

Стадия 7. (1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-[(1R,2R,3R,4R)-2,3-бис-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанон.

К раствору (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-[(1R,2R,3R,4R)-2,3-дигидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (0,19 г, 0,45 ммоль) в ДМФА (8,0 мл) добавили имидазол (0,22 г, 3,2 ммоль) и DMAP (0,0055 г, 0,045 ммоль), затем трет-бутилдиметилсилилхлорид (0,34 г, 2,3 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 3 дней. Добавили дополнительное количество имидазола (0,092 г, 1,4 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорида (0,14 г, 0,90 ммоль) и

продолжали перемешивать реакционную смесь при комнатной температуре. Через 5 ч данные ТСХ и ЖХМС показали отсутствие исходного соединения, но наличие смеси бис-силилированных и трисилированных желаемых продуктов. Реакцию погасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{{[(1R,2R,3R,4R)-2,3-бис-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)цикlopентил]амино}-пиrimидин-5-ил)метанона (0,090 г, 26%).

ЖХМС (FA): *m/z*=752 (M+H).

Стадия 8. (1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{{[(1R,2R,3R,4R)-2,3-бис-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)цикlopентил]амино}-пиrimидин-5-ил)метанон.

К раствору (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{{[(1R,2R,3R,4R)-2,3-бис-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)цикlopентил]амино}-пиrimидин-5-ил)метанона (0,090 г, 0,12 ммоль) в EtOH (3,0 мл) добавили 1% раствор HCl в EtOH (3,0 мл, 0,36 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь закрыли и поместили в холодильник (4°C) на 2 ч, затем поместили в морозильную камеру при -20°C на 60 ч. Затем реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃ (10 мл). К остатку добавили воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{{[(1R,2R,3R,4R)-2,3-бис-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)цикlopентил]амино}-пиrimидин-5-ил)метанона (0,06 г, 79%).

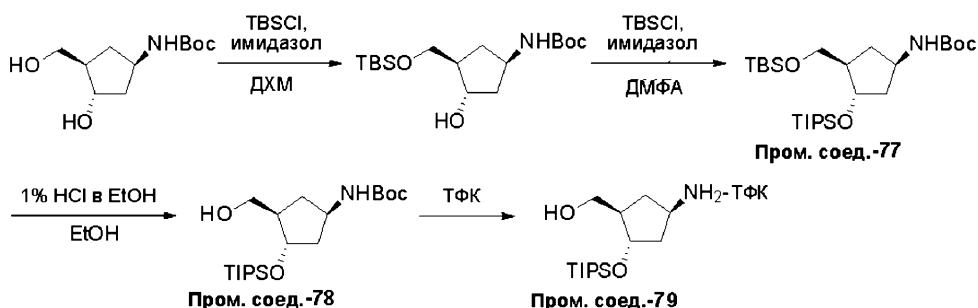
Стадия 9. [(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат I-135.

К раствору (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{{[(1R,2R,3R,4R)-2,3-бис-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)цикlopентил]амино}-пиrimидин-5-ил)метанона (0,060 г, 0,094 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) и TEA (0,079 мл, 0,56 ммоль) добавили хлорсульфонамид (0,049 г, 0,42 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 1 ч. Затем добавили дополнительное количество хлорсульфонамида (0,025 г, 0,21 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре еще 1 час. Реакцию погасили насыщенным раствором NaHCO₃, а затем экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного промежуточного сульфамата, которое сразу растворили в ТГФ (4 мл). К раствору добавили HCl (3,0 М раствор в воде; 1 мл, 3 ммоль). Реакционную колбу оснастили обратным холодильником и перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение 7 ч. Затем реакцию погасили насыщенным раствором NaHCO₃, а затем экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растерли с ДХМ и собрали в виде белого твердого вещества с получением [(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамата (40 мг, 61%).

¹Н ЯМР (ДМСО) δ 9,50 (с, 1H), 9,39 (д, *J*=7,5 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,07 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,41-7,27 (м, 5H), 6,91 (д, *J*=2,4 Гц, 1H), 5,59 (д, *J*=4,4 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 5,12 (д, *J*=4,7 Гц, 1H), 4,67-4,53 (м, 1H), 4,13 (дд, *J*=9,4, 6,5 Гц, 1H), 4,01-3,92 (м, 1H), 3,87-3,79 (м, 1H), 3,66 (дд, *J*=6,7, 4,4 Гц, 1H), 2,38-2,28 (м, 1H), 2,14-2,03 (м, 1H), 1,40-1,25 (м, 1H).

ЖХМС (FA): *m/z*=489 (M+H).

Пример 50. {(1R,2S,4R)-4-Амино-2-[({триизопропилсилил)окси]цикlopентил}метанол·CF₃CO₂H, промежуточное соединение 79



Стадия 1. трет-Бутил-[(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-гидроксицикlopентил]карбамат.

Раствор трет-бутил-[(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]карбамата (4,0 г, 17 ммоль) (описание синтеза исходного соединения см.: Ober, M. et. al. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 727, 18143-18149) и имидазола (1,4 г, 21 ммоль) в ДМФА (40 мл) разбавили ДХМ (200 мл) и охладили на бане изо льда/воды. Добавили трет-бутилдиметилсилилхлорид (2,9 г, 19 ммоль) в виде раствора в ДХМ (40 мл). Реакционную смесь оставили нагреваться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Реакцию погасили добавлением воды (150 мл) и перенесли смесь в делительную воронку. Органический слой собрали, а остаточный водный слой экстрагировали ДХМ (2×150 мл). Объединенные

органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением трет-бутил-[(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-гидроксицикlopентил]карбамата (5,21 г, 87%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,73 (с, 1H), 4,20-4,05 (м, 2H), 3,81 (дд, $J=9,8, 4,2$ Гц, 1H), 3,54 (дд, $J=9,7, 7,1$ Гц, 1H), 2,33-2,10 (м, 2H), 2,05-1,79 (м, 3H), 1,43 (с, 9H), 1,20-1,08 (м, 1H), 0,90 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

Стадия 2. трет-Бутил-[(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил]карбамат, промежуточное соединение 77.

К раствору трет-бутил-[(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-гидроксицикlopентил]карбамата (3,8 г, 11 ммоль) в ДМФА (57 мл) в атмосфере аргона добавили имидазол (2,25 г, 33 ммоль), затем триизопропилхлорсилан (4,7 мл, 22 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 61 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (150 мл) и экстрагировали EtOAc (5×200 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением трет-бутил-[(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил]карбамата (5,13 г, 93%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,90 (с, 1H), 4,35-4,20 (м, 1H), 4,19-3,99 (м, 1H), 3,75-3,44 (м, 2H), 2,37-2,17 (м, 1H), 2,03 (с, 1H), 1,96-1,69 (м, 2H), 1,43 (с, 9H), 1,31-1,13 (м, 1H), 1,04 (с, 2H), 0,90 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

Стадия 3. трет-Бутил-[(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил]карбамат, промежуточное соединение 78.

К раствору трет-бутил-[(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил]карбамата (535 мг, 0,91 ммоль) в EtOH (9,7 мл) добавили 1% HCl в EtOH (9,7 мл, 1,2 ммоль) при комнатной температуре и оставили смесь стоять при 4°C в течение 13 ч. Затем реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением трет-бутил-[(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил]карбамата (327 мг, 93%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

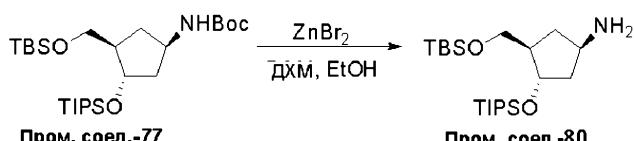
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,65 (с, 1H), 4,22 (дд, $J=10,9, 5,1$ Гц, 1H), 4,19-4,05 (м, 1H), 3,72-3,58 (м, 2H), 2,41-2,27 (м, 1H), 2,13-2,04 (м, 1H), 2,00 (м, 1H), 1,80-1,63 (м, 2H), 1,44 (с, 9H), 1,23-1,09 (м, 1H), 1,06 (с, 21H).

Стадия 4. [(1R,2S,4R)-4-Амино-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил]метанол· $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, промежуточное соединение 79.

В круглодонную колбу объемом 250 мл загрузили трет-бутил-[(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил]карбамат (1,0 г, 2,6 ммоль). В реакционный сосуд добавили ТФК (6,5 мл, 84 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 5 мин. К смеси добавили толуол (50 мл) и концентрировали смесь *in vacuo*. Этот прием повторили еще два раза для удаления воды и высушили полученный остаток под высоким вакуумом с получением [(1R,2S,4R)-4-амино-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил]метанол· $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1,31 г, 100%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=288,6$ (M^+H).

Пример 51. (1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентанамин, промежуточное соединение 80

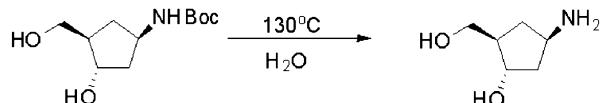


Стадия 1. (1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентанамин.

К раствору трет-бутил-[(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил]карбамата (1,5 г, 3,0 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавили EtOH (0,38 мл, 6,6 ммоль), затем бромид цинка (5,4 г, 24 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 37 ч. Реакцию погасили добавлением 1н. NaOH (100 мл) и экстрагировали ДХМ ($100\text{ ml}\times5$). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, а затем высушили над Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением (1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентанамина (1,09 г, 91%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=402,6$ (M^+H).

Пример 52. (1S,2R,4R)-4-Амино-2-(гидроксиметил)цикlopентанол, промежуточное соединение 81



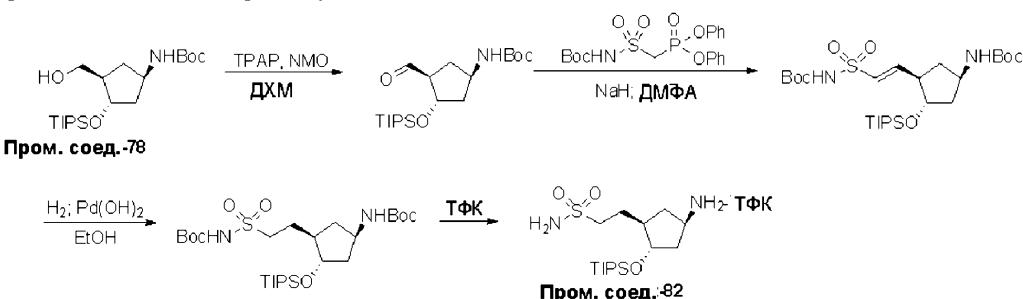
Пром. соед.-81

Стадия 1. (1S,2R,4R)-4-Амино-2-(гидроксиметил)цикlopентанол, промежуточное соединение 81.

трет-Бутил-[(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]карбамат (450 мг, 1,90 ммоль) (описание синтеза см.: Ober, M. et al. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 18143-18149) взвесили в круглодонную колбу объемом 100 мл и добавили воду (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 48 ч при 100°C. Реакционную смесь концентрировали in vacuo и дважды выполнили азеотропную перегонку с толуолом. Полученный остаток высушили под высоким вакуумом в течение 16 ч с получением (1S,2R,4R)-4-амино-2-(гидроксиметил)цикlopентанола (268 мг, 99%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=132,2 (M+H)$.

Пример 53. 2-{{(1R,2S,4R)-4-Амино-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}-этансульфонамид·CF₃CO₂H, промежуточное соединение 82



Стадия 1. трет-Бутил-{{(1R,3S,4S)-3-формил-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}карбамат.

В круглодонную колбу объемом 100 мл загрузили трет-бутил-{{(1R,3S,4S)-3-формил-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}карбамат (550 мг, 1,4 ммоль), N-метилморфолин-N-оксид (332 мг, 2,8 ммоль) и молекулярные сита с диаметром пор 3 ангстрем (активированные при 220°C под высоким вакуумом в течение 2 ч). Затем колбу продули аргоном. Добавили DCM (22 мл) и перемешивали смесь в течение 10 мин. К полученной смеси добавили перрутенат тетрапропиламмония (TPAP) (50 мг, 0,14 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили EtOAc и отфильтровали смесь через слой силикагеля поверх слоя целита (два слоя; целит внизу и силикагель вверху). Остаточные молекулярные сита несколько раз промыли EtOAc. Органический слой концентрировали in vacuo и очистили остаток на силикагеле с получением трет-бутил-{{(1R,3S,4S)-3-формил-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}карбамата (380 мг, 69%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 9,81 (с, 1H), 4,70-4,42 (м, 2H), 4,36-4,20 (м, 1H), 3,01-2,89 (м, 1H), 2,44-2,31 (м, 1H), 2,14-2,03 (м, 1H), 1,77-1,64 (м, 1H), 1,62-1,53 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,14-0,96 (м, 21H).

Стадия 2. трет-Бутил-{{(E)-2-{{(1R,2S,4R)-4-[(трет-бутоxикарбонил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}в vinyl}сульфонил}карбамат.

К раствору трет-бутил-{{(дифенилфосфорил)метил}сульфонил}карбамата (1,8 г, 4,5 ммоль) в DMFA (9,3 мл) добавили NaH (60% в минеральном масле) (363,0 мг, 9,1 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 90 мин. К полученному светло-желтому раствору добавили раствор трет-бутил-{{(1R,3S,4S)-3-формил-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}карбамата (700 мг, 1,82 ммоль) в DMFA и перемешивали полученную смесь в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охладили до 0°C, а затем погасили добавлением воды (150 мл). Смесь экстрагировали EtOAc:гексанами (1:1) (3×50 мл). Объединенные органические слои высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очистили на силикагеле с получением трет-бутил-{{(E)-2-{{(1R,2S,4R)-4-[(трет-бутоxикарбонил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}в vinyl}сульфонил}карбамата (565 мг, 53%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,06-6,94 (м, 1H), 6,93 (dd, $J=15,1, 8,3$ Гц, 1H), 6,48 (dd, $J=15,1, 1,0$ Гц, 1H), 4,60-4,40 (м, 1H), 4,30-4,14 (м, 2H), 2,75-2,65 (м, 1H), 2,52 -2,39 (м, 1H), 2,16-2,05 (м, 1H), 1,73 (дт, $J=13,7, 7,0$ Гц, 1H), 1,48 (с, 9H), 1,44 (с, 9H), 1,37-1,26 (м, 1H), 1,03 (м, 21H).

Стадия 3. трет-Бутил-{{(2-{{(1R,2S,4R)-4-[(трет-бутоxикарбонил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}этил}сульфонил}карбамат.

К раствору трет-бутил-{{(E)-2-{{(1R,2S,4R)-4-[(трет-бутоxикарбонил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}в vinyl}сульфонил}карбамата (520 мг, 0,92 ммоль) в EtOH (50 мл) в колбе встряхивателя Пара добавили 10% гидроксид палладия на углероде (50 мг, 0,36 ммоль) и

перемешивали смесь в течение 4 ч в атмосфере водорода (50 psi). Реакционную смесь отфильтровали через слой целита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество MeOH. Фильтрат концентрировали in vacuo и очистили остаток на силикагеле с получением трет-бутил-[2-{(1R,2S,4R)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}сульфонил]карбамата (443 мг, 85%) в виде бесцветного аморфного вещества.

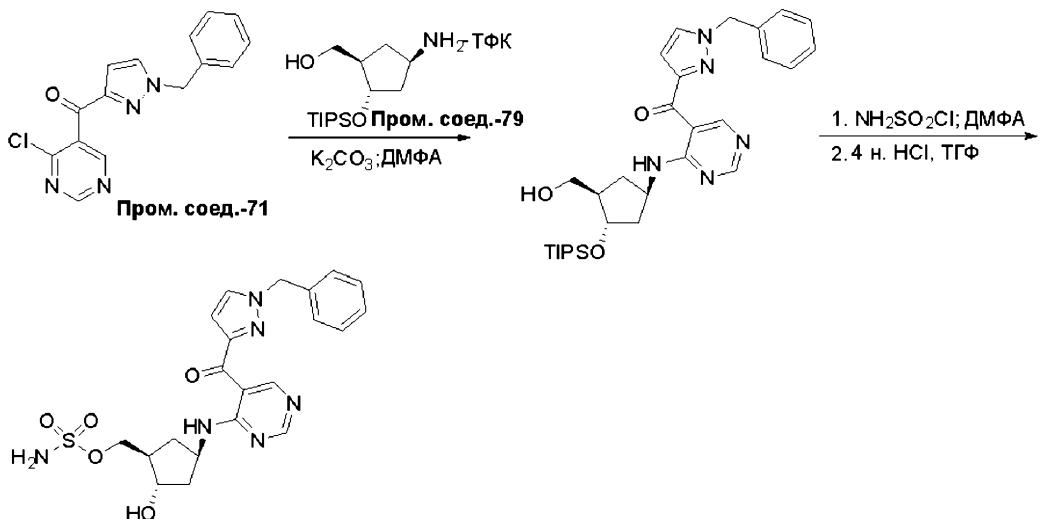
ЖХМС (FA): $m/z=565,5$ ($M+H$).

Стадия 4. 2-{(1R,2S,4R)-4-Амино-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}-этансульфонамид· $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, промежуточное соединение 82.

трет-Бутил-[2-{(1R,2S,4R)-4-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}сульфонил]карбамат (150 мг, 0,27 ммоль) взвесили в круглодонную колбу объемом 100 мл и добавили в реакционный сосуд ТФК (2,0 мл, 26 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 мин, затем разбавили толуолом и концентрировали in vacuo. Дважды выполнили азеотропную перегонку остатка с толуолом, а затем высушили под высоким вакуумом в течение 18 ч с получением 2-{(1R,2S,4R)-4-амино-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}этансульфонамид· $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (127 мг, 100%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=365,4$ ($M+H$).

Пример 54. [(1R,2S,4R)-4-({5-[(1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат I-158



Стадия 1. (1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанон.

К раствору {(1R,2S,4R)-4-амино-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}метанол· $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (1,04 г, 2,58 ммоль) в DMFA (20 мл) добавили K_2CO_3 (1,1 г, 7,7 ммоль), затем (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-хлорпиrimидин-5-ил)метанон (0,85 г, 2,8 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 13 ч. Затем реакционную смесь концентрировали in vacuo. К остатку добавили воду (100 мл), а затем экстрагировали EtOAc (100 мл×3). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очистили на силикагеле с получением (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (1,08 г, 75%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=550,7$ ($M+H$).

Стадия 2. [(1R,2S,4R)-4-({5-[(1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат I-158.

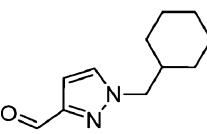
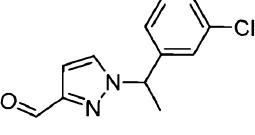
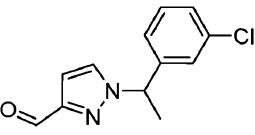
К раствору (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (1,0 г, 1,8 ммоль) в DMFA (30 мл) добавили хлорсульфонамид (650 мг, 5,6 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 20 мин. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 (100 мл) и воды (50 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (13×50 мл), а объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очистили на силикагеле с получением промежуточного сульфамата [(0,91 г, 80%, ЖХМС (FA): $m/z=629,7$ ($M+H$)], который затем растворили в TГФ (20 мл) и добавили HCl (4 М в воде; 20 мл, 80 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 (150 мл) и экстрагировали EtOAc (4×200 мл). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали in vacuo. К остатку добавили ДХМ и отфильтровали полученную суспензию через стеклокерамическую фильтровальную воронку и дважды промыли остаточное твердое вещество ДХМ. Фильтрат концентри-

ровали *in vacuo* и очистили остаток на силикагеле. Продукт очистки и твердое вещество после фильтрации объединили с получением [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({5-[1-бензил-1*H*-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил}амино)-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамата (652 мг, 95%) в виде бесцветного твердого вещества.

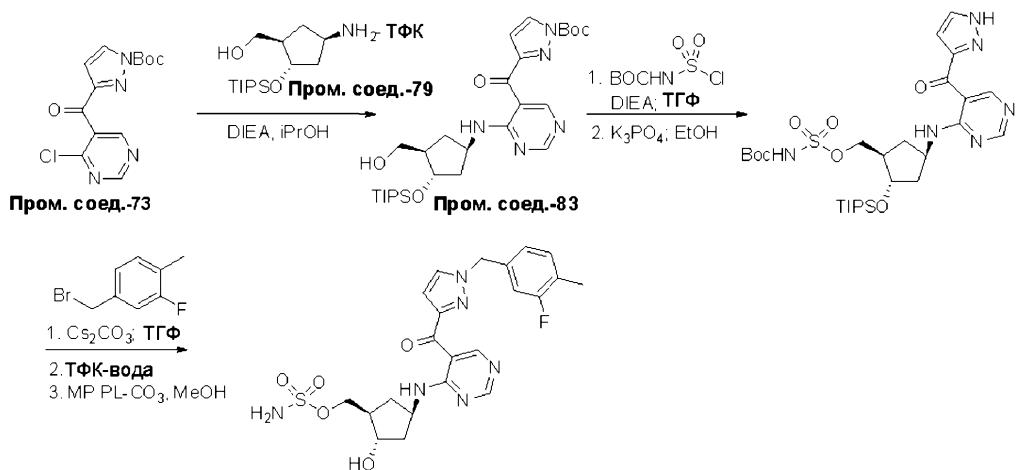
¹Н ЯМР (ДМСО) δ 9,46 (с, 1H), 9,00 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,07 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,41-7,25 (м, 5H), 6,90 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,92 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,76-4,64 (м, 1H), 4,10 (дд, J=9,7, 5,9 Гц, 1H), 4,01-3,92 (м, 2H), 2,41-2,30 (м, 1H), 2,19-2,07 (м, 1H), 2,00 (дд, J=11,7, 7,7, 3,8 Гц, 1H), 1,83-1,72 (м, 1H), 1,28 (дт, J=12,9, 9,2 Гц, 1H).

ЖХМС (FA): m/z=473,5 (M+H).

Соединения, перечисленные в таблице, получили таким же образом, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений, использованных на стадии I-133 и I-360 получили в виде диастереомерной смеси (стереоцентр в бензиловом метиле), а затем разделили с помощью ВЭЖХ (хиральная колонка). Абсолютные конфигурации неопределенных стереоцентров неизвестны.

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
 Промежуточное соединение 66	I-93	ЖХМС (FA): m/z = 479,6 (M+H).
 Промежуточное соединение 67	I-133	ЖХМС (FA): m/z = 521,0 (M+H).
 Промежуточное соединение 67	I-360	ЖХМС (FA): m/z = 521,1 (M+H).

Пример 55. [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[1-(3-Фтор-4-метилбензил)-1*H*-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат I-210



Стадия 1. трет-Бутил-3-{{4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]-цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]карбонил}-1Н-пиразол-1-карбоксилат, промежуточное соединение 83.

трет-Бутил-3-[(4-хлорпиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилат (2,2 г, 7,1 ммоль) растворили в изопропиловом спирте (80 мл). К раствору добавили DIEA (2,8 г, 21 ммоль) и {{(1R,2S,4R)-4-амино-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}метанол·ТФК (2,9 г, 7,1 ммоль), растворенный в iPrOH (20 мл), и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очистили неочищенный продукт на силикагеле с получением трет-бутил-3-{{4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]карбонил}-1Н-пиразол-1-карбоксилата (2,5 г, 625).

ЖХМС (AA): m/z=560 (M+H).

Стадия 2. трет-Бутил-{{(1R,2S,4R)-4-{{5-(1Н-пиразол-3-илкарбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}метокси}сульфонил]карбамат.

К раствору трет-бутил-3-{{4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]карбонил}-1Н-пиразол-1-карбоксилата (2,5 г, 4,4 ммоль) и DIEA (2,3 г, 18 ммоль) в ТГФ (40 мл) добавили трет-бутил-(хлорсульфонил)карбамат (1,9 г, 8,8 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Реакционный растворитель выпарили, а остаток растворили в EtOH (60 мл). Затем добавили раствор фосфата калия (0,47 г, 2,2 ммоль) в воде (4 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционный растворитель выпарили и очистили а неочищенный продукт на силикагеле с получением [трет-бутил-{{(1R,2S,4R)-4-{{5-(1Н-пиразол-3-илкарбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}метокси}сульфонил]карбамата] (1,6 г, 56%).

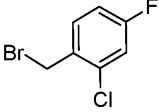
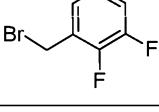
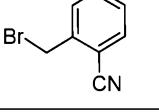
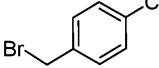
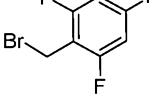
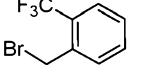
ЖХМС (AA): m/z=639 (M+H).

Стадия 3. {{(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-(3-фтор-4-метилбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-210.

В 3-дражмовую пробирку добавили 3-фтор-4-метилбензилбромид (0,020 г, 0,10 ммоль), трет-бутил-{{(1R,2S,4R)-4-{{5-(1Н-пиразол-3-илкарбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}метокси}сульфонил]карбамат (0,032 г, 0,050 ммоль) в ТГФ (1,00 мл), затем карбонат цезия (0,16 г, 0,50 ммоль). Смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем отфильтровали смесь для удаления твердых веществ. К прозрачному ТГФ раствору добавили ТФК (3,0 мл), воду (0,30 мл). Полученную смесь затем встряхивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем выпарили растворитель и добавили к остатку ДМСО (1,2 мл), карбонат калия (0,069 г, 0,50 ммоль) и воду (3 капли). После встряхивания при комнатной температуре в течение 1 ч раствор отфильтровали и очистили препаративной ВЭЖХ с получением {{(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-(3-фтор-4-метилбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамата (2,1 мг, 8%).

ЖХМС (FA): m/z=505,6 (M+H).

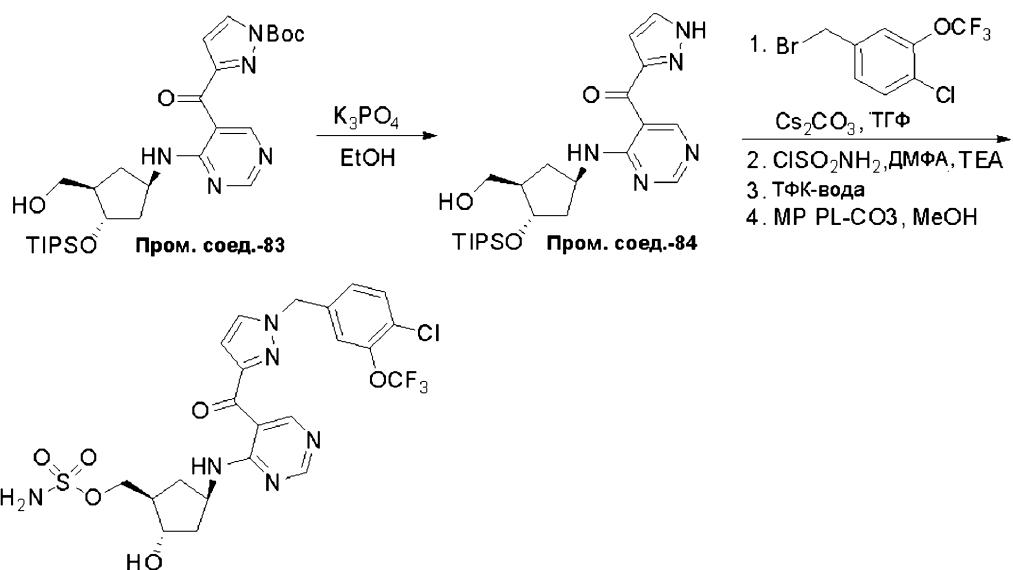
Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя на стадии 3 из указанных исходных соединений:

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-185	ЖХМС (FA): $m/z = 525,5$ (M+H).
	I-219	ЖХМС (FA): $m/z = 509,6$ (M+H).
	I-253	ЖХМС (FA): $m/z = 498,6$ (M+H).
	I-47	ЖХМС (FA): $m/z = 507,6$ (M+H).
	I-286	ЖХМС (FA): $m/z = 527,6$ (M+H).
	I-226	ЖХМС (FA): $m/z = 541,6$ (M+H).

	I-261	ЖХМС (ФА): $m/z = 609,6$ (M+H).
	I-329	ЖХМС (ФА): $m/z = 527,6$ (M+H).
	I-62	ЖХМС (ФА): $m/z = 509,5$ (M+H).
	I-206	ЖХМС (ФА): $m/z = 507,6$ (M+H).
	I-202	ЖХМС (ФА): $m/z = 563,5$ (M+H).
	I-260	ЖХМС (ФА): $m/z = 509,5$ (M+H).
	I-16	ЖХМС (ФА): $m/z = 527,5$ (M+H).
	I-35	ЖХМС (ФА): $m/z = 509,5$ (M+H).
	I-140	ЖХМС (ФА): $m/z = 541$ (M+H).
	I-191	ЖХМС (ФА): $m/z = 525,5$ (M+H).
	I-20	ЖХМС (ФА): $m/z = 557$ (M+H).

	I-212	ЖХМС (FA): $m/z = 509,5$ (M+H).
	I-161	ЖХМС (FA): $m/z = 491,5$ (M+H).
	I-69	ЖХМС (FA): $m/z = 609,6$ (M+H).
	I-276	ЖХМС (FA): $m/z = 557,6$ (M+H).
	I-48	ЖХМС (FA): $m/z = 523,6$ (M+H).
	I-165	ЖХМС (FA): $m/z = 491,5$ (M+H).
	I-39	ЖХМС (FA): $m/z = 557,5$ (M+H).
	I-289	ЖХМС (FA): $m/z = 541,5$ (M+H).
	I-328	ЖХМС (FA): $m/z = 559,6$ (M+H).

Пример 56. [(1R,2S,4R)-4-{{[5-({1-[4-Хлор-3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат I-152



Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[триизопропилсилил)окси}цикlopентил}-амино)пиридин-5-ил](1Н-пиразол-3-ил)метанон, промежуточное соединение 84.

К раствору трет-бутил-3-{{[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[триизопропилсилил)окси}цикlopентил}амино)пиридин-5-ил]карбонил}-1Н-пиразол-1-карбоксилата (1,7 г, 3,1 ммоль) в EtOH (30 мл) добавили раствор фосфата калия (1,4 г, 6,5 ммоль) в воде (4,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. К смеси добавили воду и экстрагировали ДХМ (2×50 мл). Объединенные экстракты высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили

на силикагеле с получением [4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]-цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил](1Н-пиразол-3-ил)метанона (1,13 г, 79%).

ЖХМС (FA): $m/z=460,4$ ($M+H$).

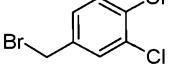
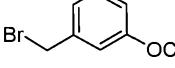
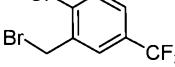
Стадия 2. [(1R,2S,4R)-4-{{[5-({1-[4-хlor-3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)-пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат I-152.

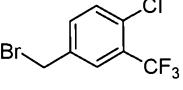
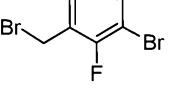
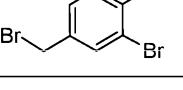
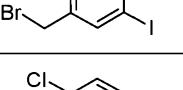
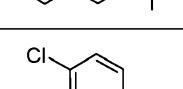
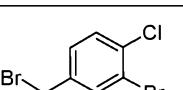
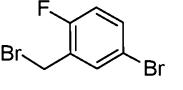
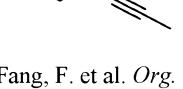
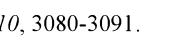
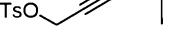
В реакционную пробирку объемом 50 мл добавили [4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил](1Н-пиразол-3-ил)метанон (0,14 г, 0,31 ммоль), 4-хлор-3-(трифторметокси)бензилбромид (0,11 г, 0,39 ммоль), карбонат цезия (0,41 г, 1,25 ммоль) и ТГФ (4,0 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. В пробирку добавили насыщенный солевой раствор (1 мл), воду (1 мл) и EtOAc (20 мл). После разделения водный слой экстрагировали EtOAc (5 мл). Объединенные органические фазы концентрировали. Затем в пробирку добавили хлорсульфонамид (0,15 г, 1,25 ммоль), TEA (0,17 мл, 1,25 ммоль) и ацетонитрил (2 мл). После перемешивания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 1 ч добавили насыщенный раствор NaHCO_3 (2 мл) и EtOAc (20 мл). После разделения фаз водный слой экстрагировали EtOAc (5 мл). Затем концентрировали объединенные органические фазы. К полученному твердому веществу в реакционной пробирке добавили ТФК (5,0 мл) и воду (0,5 мл). После перемешивания полученной смеси при комнатной температуре в течение 16 ч растворитель полностью выпарили. Полученный остаток растворили в MeOH (10 мл) и добавили к нему смолу MP PL-CO3 (3 г). После перемешивания полученной смеси при комнатной температуре в течение 2 ч смолу отфильтровали и промыли MeOH (10 мл). Затем фильтрат выпарили и очистили полученный остаток препартивной ВЭЖХ с получением [(1R,2S,4R)-4-{{[5-({1-[4-хlor-3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамата (0,122 г, 66%).

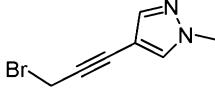
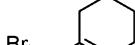
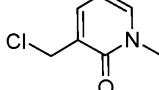
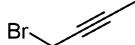
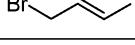
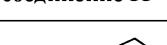
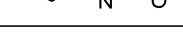
^1H ЯМР (MeOD) δ 9,61 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,88 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,30 (д, $J=8,4$, 1H), 6,98 (с, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,82 (м, 1H), 4,21 (м, 3H), 2,55 (м, 1H), 2,31 (м, 1H), 2,17 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 1,45 (м, 1H).

ЖХМС (FA): $m/z=592$ ($M+H$).

Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя на стадии 2 из указанных исходных соединений.

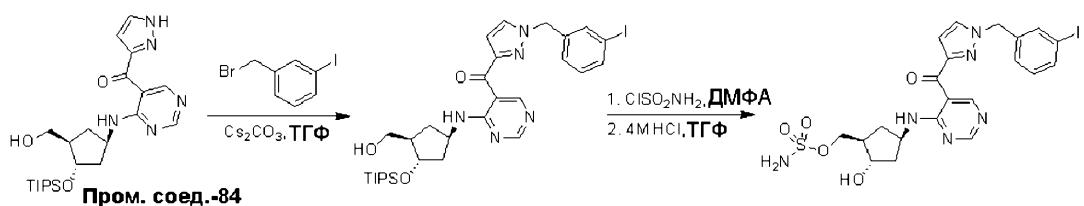
Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-58	ЖХМС (FA): $m/z = 541,1$ ($M+H$).
	I-117	ЖХМС (FA): $m/z = 540$ ($M+H$).
	I-50	ЖХМС (FA): $m/z = 576$ ($M+H$).

	I-288	ЖХМС (FA): $m/z = 575$ (M+H).
	I-282	ЖХМС (FA): $m/z = 570,7$ (M+H).
	I-72	ЖХМС (FA): $m/z = 570,8$ (M+H).
	I-245	ЖХМС (FA): $m/z = 616,8$ (M+H).
	I-104	ЖХМС (FA): $m/z = 632,8$ (M+H).
	I-239	ЖХМС (FA): $m/z = 584,7$ (M+H).
	I-179	ЖХМС (FA): $m/z = 584,8$ (M+H).
	I-346	ЖХМС (FA): $m/z = 569$ (M+H).
 Fang, F. et al. <i>Org. Biomol. Chem.</i> 2012 , 10, 3080-3091.	I-115	ЖХМС (FA): $m/z = 449,8$ (M+H).
 Hasting, C.J. et al. <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2008 , 130, 10977-10983.	I-153	ЖХМС (FA): $m/z = 477,3$ (M+H).

	I-308	ЖХМС (FA): $m/z = 501,3$ (M+H).
	I-252	ЖХМС (FA): $m/z = 477,8$ (M+H).
	I-80	ЖХМС (FA): $m/z = 504,3$ (M+H).
	I-228	ЖХМС (FA): $m/z = 435,2$ (M+H).
	I-107	ЖХМС (FA): $m/z = 437,3$ (M+H).
	I-298	ЖХМС (FA): $m/z = 488,4$ (M+H).
	I-113	ЖХМС (FA): $m/z = 477,3$ (M+H).
	I-234	ЖХМС (FA): $m/z = 449,3$ (M+H).
	I-344	ЖХМС (FA): $m/z = 451$ (M+H).
	I-295	ЖХМС (FA): $m/z = 504$ (M+H).

Промежуточное соединение 38		
	I-151	ЖХМС (FA): $m/z = 494$ (M+H).
Промежуточное соединение 50		
	I-251	ЖХМС (FA): $m/z = 558,2$ (M+H).
Промежуточное соединение 18		
	I-137	ЖХМС (FA): $m/z = 545,1$ (M+H).
Промежуточное соединение 12		
	I-232	ЖХМС (FA): $m/z = 513,0$ (M+H).
Промежуточное соединение 20		
	I-280	ЖХМС (FA): $m/z = 513,0$ (M+H).
Промежуточное соединение 19		
	I-64	ЖХМС (FA): $m/z = 529,1$ (M+H).
Промежуточное соединение 11		

Пример 57. [{{(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-[({5-[1-(3-йодбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}-пиrimидин-4-ил)амино]циклопентил}метилсульфамат] I-292



Стадия 1. [4-({(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-[(триизопропилил)окси]циклопентил}амино)-пиrimидин-5-ил][1-(3-йодбензил)-1Н-пиразол-3-ил]метанон.

[4-({(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилил)окси]циклопентил}амино)пиrimидин-5-ил](1Н-пиразол-3-ил)метанон (0,64 г, 1,4 ммоль) растворили в ТГФ (25 мл). К полученному раствору добавили карбонат цезия (1,6 г, 4,9 ммоль) и 3-йодбензилбромид (0,62 г, 2,1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь отфильтровали и концентрировали фильтрат. Остаток очистили на силикагеле с получением [4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-

4[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил{амино}пиrimидин-5-ил][1-(3-йодбензил)-1Н-пиразол-3-ил]метанона (0,79 г, 83%).

ЖХМС (FA): $m/z=677,3$ ($M+H$).

Стадия 2. $\{(1R,2S,4R)\text{-2-Гидрокси-4-[(5-{\{[1-(3-йодбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}\text{метилсульфамат I-292.}$

К раствору $[4-((1R,3R,4S)\text{-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}\text{амино}]\text{пиrimидин-5-ил}[1-(3-йодбензил)-1Н-пиразол-3-ил]метанона$ (0,79 г, 1,16 ммоль) и ТЕА (0,5 мл, 2,4 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавили хлорсульфонамид (400 мг, 3,3 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 2 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и разбавили водой. Смесь экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением промежуточного сульфамата [830 мг, 95%, ЖХМС (FA): $m/z=755,2$ ($M+H$)], который растворили в ТГФ (7 мл) и добавили к этому раствору HCl (4,0 М в воде; 7 мл, 28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 40°C. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 , и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток растерли с добавлением ДХМ. Твердое белое вещество собрали в виде $\{(1R,2S,4R)\text{-2-гидрокси-4-[(5-{\{[1-(3-йодбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}\text{метилсульфамата}$ (0,40 г, 61%).

^1H ЯМР (ДМСО) δ 9,45 (с, 1H), 9,01 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,09 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,73-7,66 (м, 2H), 7,45 (с, 2H), 7,29 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,18 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,92 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,76-4,63 (м, 1H), 4,14-4,06 (м, 1H), 4,00-3,93 (м, 2H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,18-2,09 (м, 1H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,85-1,73 (м, 1H), 1,34-1,21 (м, 1H).

ЖХМС (FA): $m/z=599,3$ ($M+H$).

Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанных исходных соединений. На описанных реакционных стадиях могут быть использованы следующие альтернативные условия.

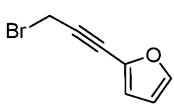
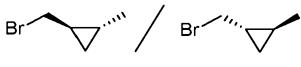
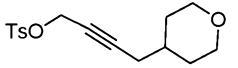
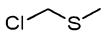
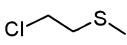
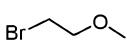
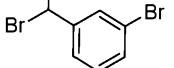
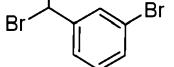
Стадия 1. K_2CO_3 вместо Cs_2CO_3 ; ДМФА вместо ТГФ.

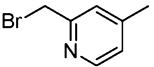
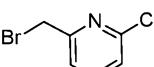
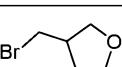
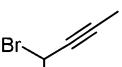
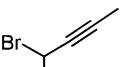
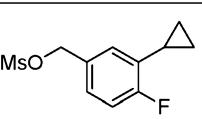
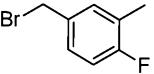
Стадия 3. ТФК водн. и H_3PO_4 водн. вместо HCl водн.

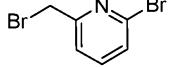
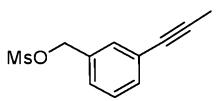
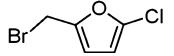
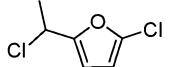
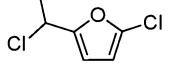
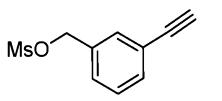
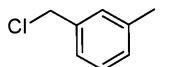
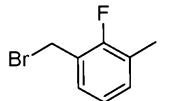
I-55 получили в виде диастереомерной смеси (транс-цикlopропил). В виде диастереомерных смесей получили следующие наборы, которые затем разделили с помощью ВЭЖХ (хиральная колонка): I-315/I-358 (бензиловый метил), I-86/I-362 (пропаргиловый метил); I-79/I-354 (фуриловый метил); I-65/I-366 (пиридиловый метил). Абсолютные конфигурации неопределенных стереоцентров неизвестны.

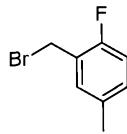
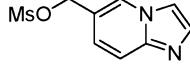
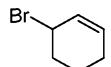
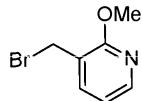
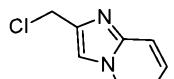
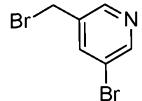
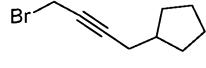
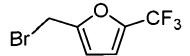
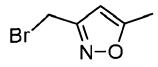
Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-3	ЖХМС (FA): $m/z = 542,3$ ($M+H$).
	I-108	ЖХМС (FA): $m/z = 422,0$ ($M+H$).
	I-53	ЖХМС (FA): $m/z = 542,5$ ($M+H$).

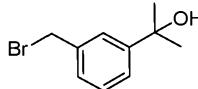
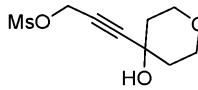
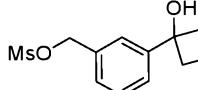
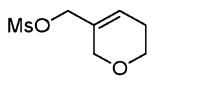
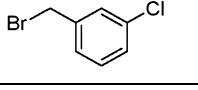
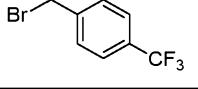
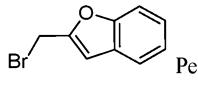
Промежуточное соединение

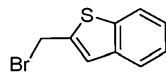
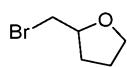
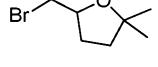
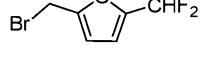
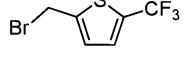
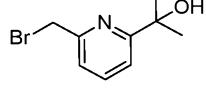
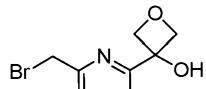
17  Промежуточное соединение 47	I-199	ЖХМС (FA): $m/z = 487,1$ (M+H).
Промежуточное соединение 4 	I-55	ЖХМС (FA): $m/z = 451,4$ (M+H).
Промежуточное соединение 52 	I-12	ЖХМС (FA): $m/z = 519,3$ (M+H).
	I-281	ЖХМС (FA): $m/z = 443,0$ (M+H).
	I-37	ЖХМС (FA): $m/z = 456,6$ (M+H).
	I-305	ЖХМС (FA): $m/z = 441,5$ (M+H).
Промежуточное соединение 3 	I-315	ЖХМС (FA): $m/z = 564,9$ (M+H).
Промежуточное соединение 3 	I-358	ЖХМС (FA): $m/z = 564,9$ (M+H).

 Промежуточное соединение 7	I-162	ЖХМС (FA): $m/z = 488,0$ (M+H).
 Промежуточное соединение 8	I-95	ЖХМС (FA): $m/z = 508,0$ (M+H).
 Промежуточное соединение 5	I-332	ЖХМС (FA): $m/z = 467,4$ (M+H).
 Промежуточное соединение 2	I-86	ЖХМС (FA): $m/z = 449,5$ (M+H).
 Промежуточное соединение 2	I-362	ЖХМС (FA): $m/z = 449,5$ (M+H).
 Промежуточное соединение 46	I-301	ЖХМС (FA): $m/z = 531,5$ (M+H).
 	I-14	ЖХМС (FA): $m/z = 505,5$ (M+H).

	I-352	ЖХМС (FA): $m/z = 554,4$ (M+H).
 Промежуточное соединение 45	I-84	ЖХМС (FA): $m/z = 511,5$ (M+H).
 Промежуточное соединение 23	I-180	ЖХМС (FA): $m/z = 497,3$ (M+H).
 Промежуточное соединение 25	I-79	ЖХМС (FA): $m/z = 511,4$ (M+H).
 Промежуточное соединение 25	I-354	ЖХМС (FA): $m/z = 511,4$ (M+H).
 Промежуточное соединение 44	I-85	ЖХМС (FA): $m/z = 497$ (M+H).
	I-128	ЖХМС (FA): $m/z = 487$ (M+H).
	I-22	ЖХМС (FA): $m/z = 505$ (M+H).

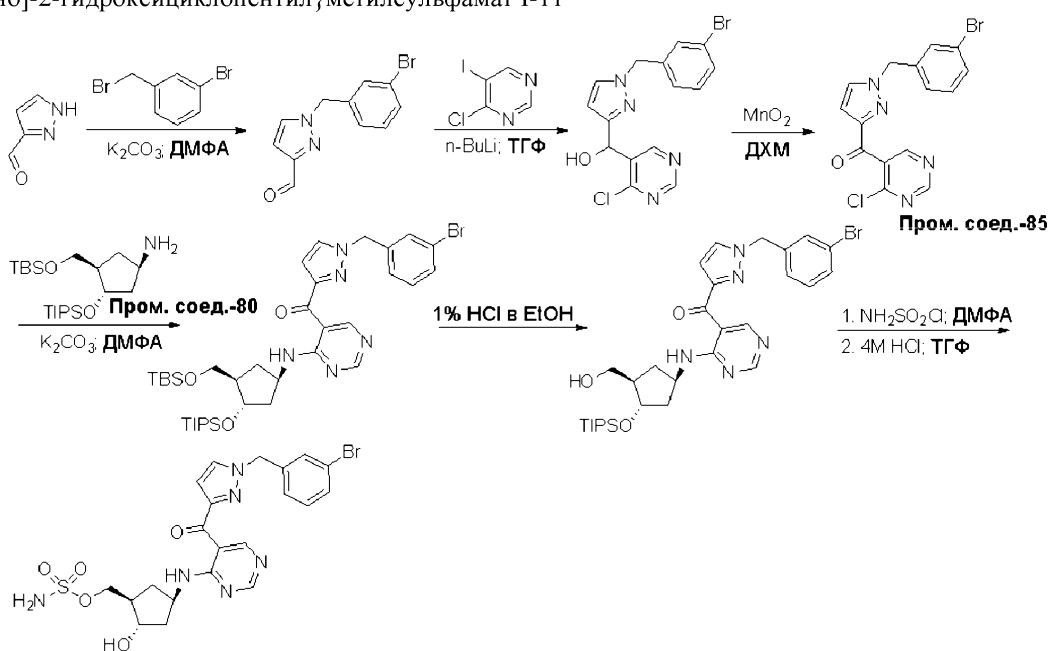
	I-32	ЖХМС (FA): $m/z = 505$ (M+H).
 Промежуточное соединение 39	I-144	ЖХМС (FA): $m/z = 513,0$ (M+H).
	I-302	ЖХМС (FA): $m/z = 463,0$ (M+H).
 Промежуточное соединение 37	I-63	ЖХМС (FA): $m/z = 504,0$ (M+H).
	I-214	ЖХМС (FA): $m/z = 513,0$ (M+H).
	I-29	ЖХМС (FA): $m/z = 552,3$ (M+H).
 Промежуточное соединение 53	I-59	ЖХМС (FA): $m/z = 503,4$ (M+H).
	I-163	ЖХМС (FA): $m/z = 531,4$ (M+H).
	I-348	ЖХМС (FA): $m/z = 478,4$ (M+H).

 Промежуточное соединение 51	I-154	ЖХМС (FA): $m/z = 479,3$ (M+H).
 Промежуточное соединение 13	I-60	ЖХМС (AA): $m/z = 531,2$ (M+H).
 Промежуточное соединение 29	I-27	ЖХМС (AA): $m/z = 521,2$ (M+H).
 Промежуточное соединение 30	I-270	ЖХМС (AA): $m/z = 543,2$ (M+H).
 Промежуточное соединение 32	I-145	ЖХМС (AA): $m/z = 479,2$ (M+H).
 Промежуточное соединение 35	I-215	ЖХМС (FA): $m/z = 507,1$ (M+H).
 Промежуточное соединение 36	I-171	ЖХМС (FA): $m/z = 541,1$ (M+H).
 Промежуточное соединение 37	I-17	ЖХМС (AA): $m/z = 513,2$ (M+H).

et al., публикация заявки PCT WO 2008/110793		
 Kong, X. et al., публикация заявки PCT WO 2006/085149	I-241	ЖХМС (AA): $m/z = 529,1$ (M+H).
 Промежуточное соединение 5	I-293	ЖХМС (AA): $m/z = 467,2$ (M+H).
 Florjancic, A.S. et al., публикация заявки США 2010/0093814	I-77	ЖХМС (AA): $m/z = 495,2$ (M+H).
 Промежуточное соединение 26	I-235	ЖХМС (AA): $m/z = 513,1$ (M+H).
 Промежуточное соединение 16	I-183	ЖХМС (AA): $m/z = 547,1$ (M+H).
 Промежуточное соединение 14	I-109	ЖХМС (AA): $m/z = 532,2$ (M+H).
	I-120	ЖХМС (AA): $m/z = 544,2$ (M+H).

Промежуточное соединение 27		
	I-275	ЖХМС (FA): $m/z = 493,1$ (M+H).
Промежуточное соединение 28		
	I-166	ЖХМС (FA): $m/z = 515,4$ (M+H).
Промежуточное соединение 43		
	I-287	ЖХМС (FA): $m/z = 461,4$ (M+H).
Промежуточное соединение 54		
	I-65	ЖХМС (FA): $m/z = 568,2$ (M+H).
Промежуточное соединение 109		
	I-366	ЖХМС (FA): $m/z = 568,2$ (M+H).
Промежуточное соединение 109		

Пример 58. $\{(1R,2S,4R)-4-[5-\{[1-(3-Бромбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил\}пиrimидин-4-ил]амино]-2-гидроксицикlopентил\}метилсульфамат$ I-11



Стадия 1. 1-(3-Бромбензил)-1Н-пиразол-3-карбальдегид.

К раствору пиразол-3-карбальдегида (10,0 г, 104 ммоль) в ДМФА (333 мл) добавили K_2CO_3 (43 г, 312 ммоль), затем 3-бромбензилбромид (27,3 г, 109 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 14 ч. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита и промыли остаточное твердое вещество EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. К остатку добавили воду (200 мл) и экстрагировали смесь гексаном:EtOAc (1:1, 200 мл×3). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на диоксиде кремния с получением 1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-карбальдегида (21,1 г, 76%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=267,1$ ($M+H$).

Стадия 2. [1-(3-Бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанол.

4-Хлор-5-йодпиrimидин (20,0 г, 83,0 ммоль) добавили в 3-горлую круглодонную колбу, оснащенную капельной воронкой, трехходовым краном, разделительной перегородкой и внутренним датчиком температуры. Реакционный сосуд продули аргоном. Содержимое растворили в ТГФ (500 мл) и охладили раствор до -78°C на бане из сухого льда. К раствору по каплям добавили *н*-бутиллитий (2,50 М в гексане; 66,4 мл, 166 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 мин. К смеси по каплям добавили раствор 1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-карбальдегида (20,0 г, 75 ммоль) в ТГФ (80 мл) при -78°C и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин при той же температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (300 мл) и экстрагировали EtOAc (3×300 мл). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанола (20,4 г, 71%) в виде оранжевого маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=381,0$ ($M+H$).

Стадия 3. [1-(3-Бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанон, промежуточное соединение 85.

К раствору [1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанола (20,4 г, 53,7 ммоль) в ДХМ (474 мл) добавили оксид марганца(IV) (46,7 г, 537 ммоль) и перемешивали смесь в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровали через слой целита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество ДХМ и EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очистили остаток на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанона (16,7 г, 82%) в виде грязновато-белого твердого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=379,1$ ($M+H$).

Стадия 4. [1-(3-Бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил] [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]-окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанон.

(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]-циклопентанамин (40,0 г, 100 ммоль) и [1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанон (34,2 г, 90,5 ммоль) взвесили в реакционный сосуд и растворили содержимое в ДМФА (400 мл). К раствору добавили K_2CO_3 (37,5 г, 271 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали полученную смесь в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. К остатку добавили воду, а затем экстрагировали смесь EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил][4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (63,2 г, 94%) в виде светло-коричневого маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=744,2$ ($M+H$).

Стадия 5. [1-(3-Бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]-[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанон.

К раствору [1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил][4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]-окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (63,0 г, 80,6 ммоль) в EtOH (630 мл), охлажденному до 0°C, добавили 1% раствор HCl в EtOH (1,33 л, 161,1 ммоль). Реакционную смесь закрыли и оставили стоять при комнатной температуре в течение 6 ч, затем при 4°C в течение 14 ч. Затем смесь нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 9 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (200 мл) и концентрировали смесь для удаления EtOH. К остатку добавили воду (150 мл), а затем смесь экстрагировали EtOAc (4×400 мл). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклопентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (45,6 г, 90%) в виде светло-желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=630,5$ ($M+H$).

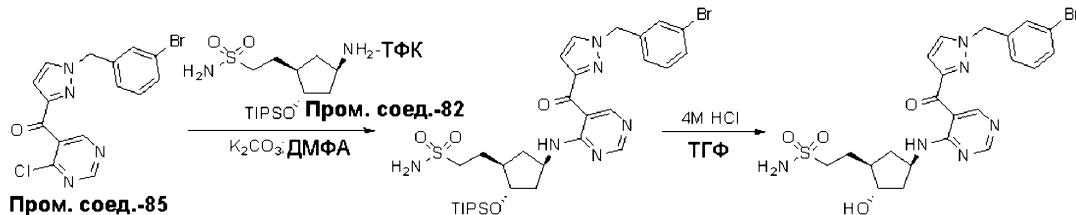
Стадия 6. $\{(1R,2S,4R)\text{-4-[(5-[(1-(3-Бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиридин-4-ил]амино]-2-гидроксицикlopентил}\text{метилсульфамат I-11}$.

К раствору $[1\text{-}(3\text{-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил}][4\text{-}(\{(1R,3R,4S)\text{-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиридин-5-ил]метанона$ (45,5 г, 69 ммоль) в ДМФА (396 мл) добавили хлорсульфонамид (12,7 г, 110 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь в течение 20 мин при той же температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 (600 мл) и экстрагировали полученную смесь EtOAc (4×400 мл). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением промежуточного сульфамата [(42,0 г, 86%, ЖХМС (FA): $m/z=630,5$ ($M+H$)] $,$ который затем растворили в ТГФ (200 мл). К указанному раствору добавили HCl (4,0 М в воде; 200 мл, 800 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 14 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали смесь EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. К остатку добавили небольшой объем ДХМ и отфильтровали суспензию через стеклокерамическую фильтровальную воронку. Остаточное твердое вещество промыли Et_2O и высушили под высоким вакуумом в течение 16 ч с получением $\{(1R,2S,4R)\text{-4-[(5-[(1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиридин-4-ил]амино]-2-гидроксицикlopентил}\text{-метилсульфамата}$ (29,6 г, 90%).

$^1\text{H ЯМР}$ (ДМСО) δ 9,44 (с, 1Н), 9,00 (д, $J=7,4$ Гц, 1Н), 8,63 (с, 1Н), 8,09 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 7,56-7,50 (м, 2Н), 7,43 (с, 2Н), 7,37-7,31 (м, 1Н), 7,28 (д, $J=7,7$ Гц, 1Н), 6,91 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 5,52 (с, 2Н), 4,91 (д, $J=4,3$ Гц, 1Н), 4,77-4,65 (м, 1Н), 4,10 (дд, $J=9,7, 5,9$ Гц, 1Н), 4,01-3,93 (м, 2Н), 2,41-2,31 (м, 1Н), 2,18-2,08 (м, 1Н), 2,05-1,95 (м, 1Н), 1,78 (ddd, $J=13,2, 8,4, 6,9$ Гц, 1Н), 1,28 (дт, $J=12,8, 9,2$ Гц, 1Н).

ЖХМС (FA): $m/z=553,3$ ($M+H$).

Пример 59. $2\text{-}\{(1R,2S,4R)\text{-4-[(5-[(1-(3-Бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиридин-4-ил]амино]-2-гидроксицикlopентил}\text{этансульфонамид I-38}$



Стадия 1. $2\text{-}\{(1R,2S,4R)\text{-4-[(5-[(1-(3-Бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиридин-4-ил]амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}\text{этансульфонамид}$.

В колбу, содержащую $2\text{-}\{(1R,2S,4R)\text{-4-амино-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}\text{-этансульфонамид}\cdot\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (127 мг, 0,27 ммоль), добавили ДМФА (2 мл), K_2CO_3 (110 мг, 0,80 ммоль) и $[1\text{-}(3\text{-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил}](4\text{-хлорпиридин-5-ил})\text{метанон}$ (120 мг, 0,32 ммоль) при комнатной температуре смесь перемешивали в течение 1 ч, а затем погасили добавлением воды (50 мл). Затем смесь экстрагировали EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением $2\text{-}\{(1R,2S,4R)\text{-4-[(5-[(1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиридин-4-ил]амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}\text{этансульфонамида}$ (164 мг, 83%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (AA): $m/z=707,4$ ($M+H$).

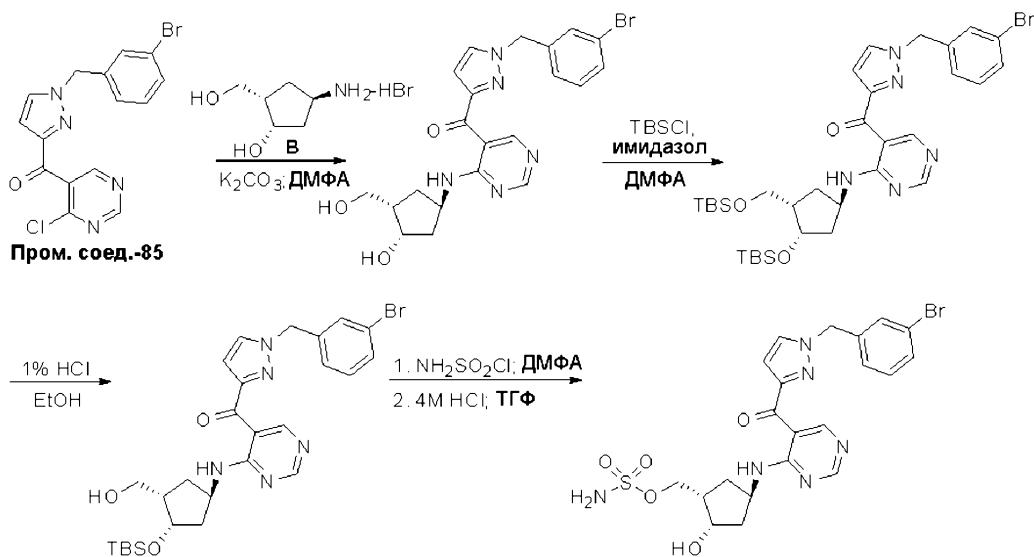
Стадия 2. $2\text{-}\{(1R,2S,4R)\text{-4-[(5-[(1-(3-Бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиридин-4-ил]амино]-2-гидроксицикlopентил}\text{этансульфонамид I-38}$.

К раствору $2\text{-}\{(1R,2S,4R)\text{-4-[(5-[(1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиридин-4-ил]амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}\text{этансульфонамида}$ (155 мг, 0,22 ммоль) в ТГФ (2,0 мл) добавили HCl (4 М раствор в воде; 2,0 мл, 8,9 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 1 ч при 45°C. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. К остаточному твердому веществу добавили Et_2O и отфильтровали полученную суспензию через стеклокерамическую фильтровальную воронку. Остаточное твердое белое вещество промыли Et_2O и высушили под высоким вакуумом с получением $2\text{-}\{(1R,2S,4R)\text{-4-[(5-[(1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиридин-4-ил]амино]-2-гидроксицикlopентил}\text{этансульфонамида}$ (114 мг, 95%) в виде бесцветного твердого вещества.

$^1\text{H ЯМР}$ (ДМСО) δ 9,44 (с, 1Н), 9,00 (д, $J=7,4$ Гц, 1Н), 8,62 (с, 1Н), 8,09 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 7,55-7,49 (м, 2Н), 7,37-7,31 (м, 1Н), 7,30-7,25 (м, 1Н), 6,91 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 6,73 (с, 2Н), 5,52 (с, 2Н), 4,83 (д, $J=5,0$ Гц, 1Н), 4,69-4,57 (м, 1Н), 3,84-3,76 (м, 1Н), 3,10-2,91 (м, 2Н), 2,39-2,29 (м, 1Н), 2,00-1,89 (м, 2Н), 1,85-1,61 (м, 3Н), 1,20-1,10 (м, 1Н).

ЖХМС (FA): $m/z=551,3$ ($M+H$).

Пример 60. $\{(1S,2S,4R)-4-[(5-\{[1-(3-Бромбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил\}метилсульфамат$ I-2



Стадия 1. [1-(3-Бромбензил)-1H-пиразол-3-ил](4-{[(1R,3S,4S)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)-цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанон.

В круглодонную колбу загрузили [1-(3-бромбензил)-1H-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанон (200 мг, 0,53 ммоль), (1S,2S,4R)-4-амино-2-(гидроксиметил)цикlopентанола гидробромид (В) (135 мг, 0,64 ммоль) (описание синтеза см.: Armitage, I. et al., публикация заявки США 2009/0036678) и K_2CO_3 (183 мг, 1,32 ммоль).

Содержимое растворили в DMFA (4 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч при 80°C. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и разбавили EtOAc. Суспензию отфильтровали через слой целита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество EtOAc. Фильтрат концентрировали in vacuo и растворили остаток в EtOAc (80 мл), который затем промыли водой (30 мл), затем насыщенным солевым раствором. Органический слой высушали над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-1H-пиразол-3-ил](4-{[(1R,3S,4S)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанона (167 мг, 60%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=474,3$ ($M+H$).

Стадия 2. [1-(3-Бромбензил)-1H-пиразол-3-ил](4-{[(1R,3S,4S)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}цикlopентил]амино)пиридин-5-ил)метанон.

К раствору [1-(3-бромбензил)-1H-пиразол-3-ил](4-{[(1R,3S,4S)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанона (144 мг, 0,31 ммоль) в DMFA (5 мл) добавили DMAP (1,9 мг, 0,02 ммоль), имидазол (100 мг, 1,5 ммоль) и TBSCl (115 мг, 0,76 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 12 ч. Затем реакционную смесь концентрировали in vacuo. К остатку добавили воду (40 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушали над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-1H-пиразол-3-ил](4-{[(1R,3S,4S)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}цикlopентил]амино)пиридин-5-ил)метанона (168 мг, 79%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=702,4$ ($M+H$).

Стадия 3. [1-(3-Бромбензил)-1H-пиразол-3-ил](4-{[(1R,3S,4S)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанон.

К раствору [1-(3-бромбензил)-1H-пиразол-3-ил](4-{[(1R,3S,4S)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}цикlopентил]амино)пиридин-5-ил)метанона (160 мг, 0,23 ммоль) в EtOH (3,0 мл) добавили 1% раствор HCl в EtOH (3,0 мл, 0,36 ммоль) и перемешивали смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ (30 мл) и концентрировали смесь для удаления EtOH. К остатку добавили воду (20 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (50 мл×4). Объединенные органические слои высушали над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-1H-пиразол-3-ил](4-{[(1R,3S,4S)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанона (113 мг, 84%).

ЖХМС (FA): $m/z=588,4$ ($M+H$).

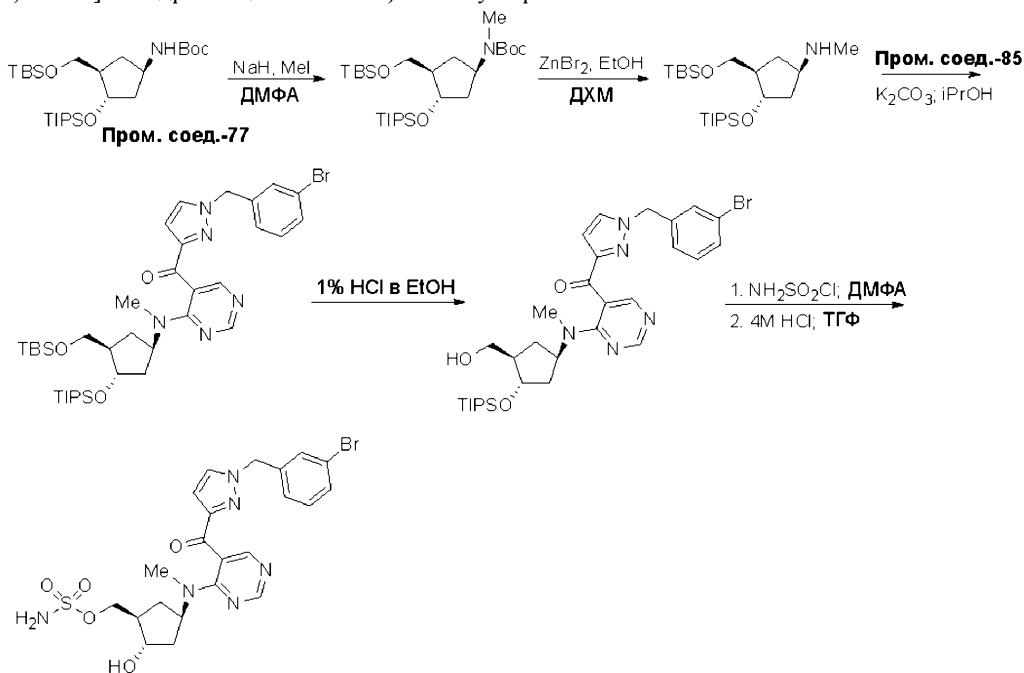
Стадия 4. $\{(1S,2S,4R)-4-[(5-\{[1-(3-Бромбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил\}метилсульфамат I-2$.

К раствору $[1-(3-бромбензил)-1H-пиразол-3-ил](4-\{[(1R,3S,4S)-3-\{[трет-бутил(диметил)силил]окси\}-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанона$ (105 мг, 0,18 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) добавили хлорсульфонамид (41 мг, 0,36 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 20 мин. Реакционную смесь погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 , а затем экстрагировали смесь EtOAc ($\times 3$). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением промежуточного сульфамата [(91 мг, 76%, ЖХМС (FA): $m/z=667,4$ ($M+H$)], который растворили в ТГФ (2,0 мл). К полученному раствору добавили HCl (4 М раствор в воде; 2,0 мл, 8,9 ммоль) и перемешивали смесь в течение 14 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали полученную смесь EtOAc ($\times 50$ мл). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением $\{(1S,2S,4R)-4-[(5-\{[1-(3-бромбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил\}метилсульфамата$ (69 мг, 94%).

^1H ЯМР (ДМСО) δ 9,45 (с, 1H), 9,05 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,53 (с, 2H), 7,48-7,19 (м, 4H), 6,92 (с, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,97-4,56 (м, 2H), 4,29-4,15 (м, 2H), 4,05-3,95 (м, 1H), 2,47-2,37 (м, 1H), 2,23-2,10 (м, 1H), 2,06-1,93 (м, 1H), 1,85-1,61 (м, 2H).

ЖХМС (FA): $m/z=553,3$ ($M+H$).

Пример 61. $\{(1R,2S,4R)-4-[(5-\{[1-(3-Бромбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)(метил)амино]-2-гидроксицикlopентил\}метилсульфамат I-157$



Стадия 1. $\text{трет-Бутил-}\{(1R,3R,4S)-3-\{[трет-бутил(диметил)силил]окси\}метил\}-4-\{[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил\}метилкарбамат$.

К раствору $\text{трет-Бутил-}\{(1R,3R,4S)-3-\{[трет-бутил(диметил)силил]окси\}метил\}-4-\{[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил\}карбамата$ (150 мг, 0,30 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) добавили NaN (60% в минеральном масле) (35,9 мг, 0,90 ммоль), затем MeI (55,8 мкл, 0,90 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 14 ч. Реакцию погасили добавлением воды (40 мл) и экстрагировали гексаном ($\times 50$ мл). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили с помощью хроматографии на силикагелевой колонке ISCO с получением $\text{трет-Бутил-}\{(1R,3R,4S)-3-\{[трет-бутил(диметил)силил]окси\}метил\}-4-\{[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил\}метилкарбамата$ (145 мг, 80%).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 4,87-4,66 (м, 1H), 4,23-4,15 (м, 1H), 3,62 (дд, $J=9,9, 4,8$ Гц, 1H), 3,57-3,49 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,07-1,86 (м, 2H), 1,79-1,70 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,41-1,31 (м, 1H), 1,10-0,99 (м, 21H), 0,89 (с, 9H), 0,03 (с, 6H).

Стадия 2. $(1R,3R,4S)-3-\{[трет-Бутил(диметил)силил]окси\}метил\}-N\text{-метил-}4-\{[(триизопропилсилил)окси]цикlopентанамин$.

К раствору $\text{трет-Бутил-}\{(1R,3R,4S)-3-\{[трет-бутил(диметил)силил]окси\}метил\}-4-\{[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил\}метилкарбамата$ (123 мг, 0,24 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) добавили EtOH (0,07 мл, 1,19 ммоль), затем ZnBr_2 (538 мг, 2,39 ммоль) при комнатной температуре и перемешива-

ли смесь в течение 63 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного 1 М раствора NaOH и экстрагировали ДХМ ($\times 3$). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очистили колоночной хроматографией на силикагеле с получением (1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-N-метил-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентанамина (82 мг, 82%) в виде светло-коричневого маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): m/z=416,6 (M+H).

Стадия 3. [1-(3-Бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]{4-[(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил](метил)амино] пиrimидин-5-ил}метанон.

К раствору (1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-N-метил-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентанамина (80 мг, 0,19 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) добавили K_2CO_3 (80 мг, 0,58 ммоль), затем [1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанон (73 мг, 0,19 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 1 ч. Реакцию погасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc:гексаном (1:1) (4×50 мл). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]{4-[(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил](метил)амино]пиrimидин-5-ил}метанона (121 мг, 83%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): m/z=758,6 (M+H).

Стадия 4. [1-(3-Бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]{4-[(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил](метил)амино]пиrimидин-5-ил}метанон.

К раствору [1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]{4-[(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил](метил)амино]пиrimидин-5-ил}метанона (115 мг, 0,15 ммоль) в EtOH (4 мл) добавили 1% раствор HCl в EtOH (4,0 мл, 0,32 ммоль) при комнатной температуре и оставили смесь стоять при 4°C в течение 16 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]{4-[(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил](метил)амино]пиrimидин-5-ил}метанона (91 мг, 93%).

ЖХМС (FA): m/z=644,6 (M+H).

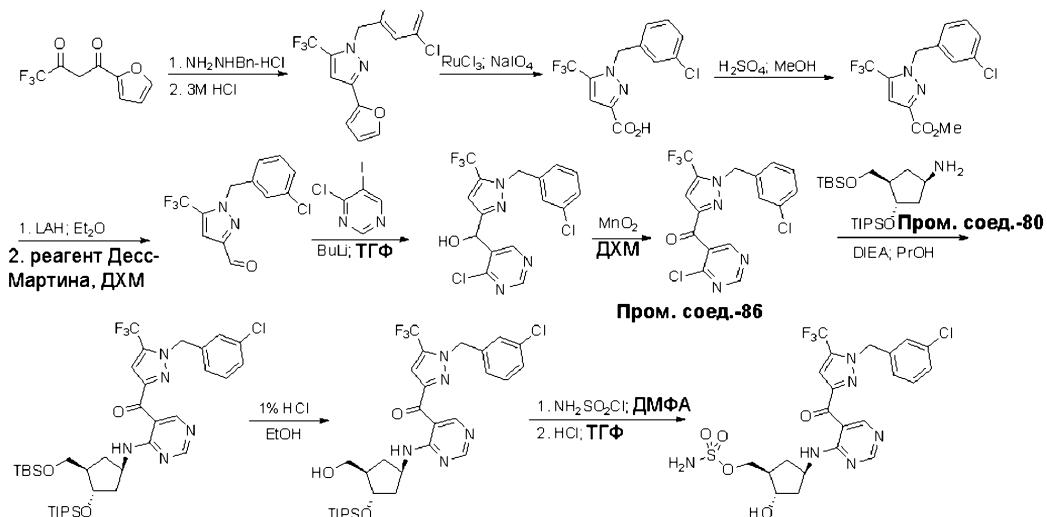
Стадия 5. {(1R,2S,4R)-4-[(5- {[1-(3-Бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)(метил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-157.

К раствору [1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]{4-[(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил](метил)амино]пиrimидин-5-ил}метанона (88,0 мг, 0,14 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) добавили хлорсульфонамид (31,6 мг, 0,27 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 10 мин. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 (40 мл) и экстрагировали EtOAc (35×0 мл). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очистили на силикагеле с получением промежуточного сульфамата [(95 мг, 91%, ЖХМС (FA): m/z=723,6 (M+H)], который растворили в ТГФ (2 мл). К полученному раствору добавили HCl (4,0 М раствор в воде; 2,0 мл, 8,0 ммоль) при комнатной температуре и оставили смесь стоять при 4°C в течение 14 ч, а затем нагревали до комнатной температуры в течение 4 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 (60 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очистили на силикагеле с получением {(1R,2S,4R)-4-[(5- {[1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)(метил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамата (59 мг, 86%).

¹Н ЯМР (ДМСО) δ 8,57 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,52 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,43 (с, 2H), 7,33 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (д, J=1,1 Гц, 1H), 6,94 (д, J=2,4 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 5,23-5,09 (м, 1H), 4,88 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,12-4,04 (м, 1H), 3,99-3,85 (м, 2H), 2,09-1,98 (м, 1H), 1,96-1,75 (м, 3H), 1,70-1,59 (м, 1H), 1,35-1,22 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z=567,3 (M+H).

Пример 62. $\{(1R,2S,4R)-4-[(5-[(1-(3-Хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)-пиридин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил\}метилсульфамат I-170$



Стадия 1. 1-(3-Хлорбензил)-3-(2-фурил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол.

DIEA (0,90 мл, 5,2 ммоль) добавили к раствору 2-фуроилтрифторацетона (0,71 г, 3,4 ммоль) в EtOH (6 мл) при комнатной температуре. Затем частями добавили (3-хлорбензил)гидразина гидрохлорид (1,0 г, 5,2 ммоль). Полученный светло-оранжевый раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и растворили остаток в EtOAc. Затем полученный раствор промыли водой и насыщенным солевым раствором. Органический слой высушали над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением промежуточного пиразолинола (0,90 г, 76%), ЖХМС (FA): $m/z=345$ ($M+H$), промежуточный пиразолинол растворили в ТГФ (11 мл) и добавили HCl (3,0 М раствор в воде; 2,6 мл, 7,8 ммоль). Полученный раствор кипятили с обратным холодильником при перемешивании. Через 45 мин данные ЖХМС показали, что реакция завершена. Реакционную смесь оставили оставаться до комнатной температуры и погасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$. Смесь экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические экстракты высушали над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали с получением 1-(3-хлорбензил)-3-(2-фурил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразола (0,76 г, 89%).

ЖХМС (FA): $m/z=327$ ($M+H$).

Стадия 2. 1-(3-Хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-карбоновая кислота.

К раствору 1-(3-хлорбензил)-3-(2-фурил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол (0,75 г, 2,3 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) добавили тетрахлорид углерода (7 мл) и воду (9,8 мл). К полученной смеси добавили метапериодат натрия (2,7 г, 12 ммоль) и гидрат хлорида рутения (III) (0,052 г, 0,23 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин при комнатной температуре данные ТСХ показали, что реакция завершена. К реакционной смеси добавили 1н. $NaOH$ (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×). Органические экстракты отбросили. Водный слой подкислили и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические экстракты высушали над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали с получением 1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (0,37 г, 53%).

ЖХМС (FA): $m/z=182$ ($M+H$).

Стадия 3. Метил-1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат.

Концентрированную серную кислоту (0,1 мл, 2 ммоль) добавили к раствору 1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (0,36 г, 1,2 ммоль) в метаноле (10 мл). Полученный раствор нагревали при 60°C при перемешивании в течение 3 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и очистили на силикагеле с получением метил-1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (0,30 г, 80%).

ЖХМС (FA): $m/z=319$ ($M+H$).

Стадия 4. 1-(3-Хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-карбальдегид.

Алюмогидрид лития (1,0 М раствор в ТГФ; 0,94 мл, 0,94 ммоль) добавили к охлажденному на ледяной бане раствору 1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (0,30 г, 0,94 ммоль) в эфире (4,9 мл). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакцию погасили водой (~1 мл) при 0°C. Добавили додекагидрат Na_2SO_4 (~2 г) вместе с EtOAc (15 мл) и оставили смесь нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Смесь отфильтровали и промыли твердое вещество EtOAc. Фильтрат концентрировали с получением промежуточного спирта [ЖХМС (FA): $m/z=291$ ($M+H$)], который затем растворили в DXM (15 мл). Добавили периодинан Десс-Мартина (0,73 г, 1,72 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и очистили неочищенный материал на силикагеле с получением 1-

(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-карбальдегида (226 мг, 83%).

ЖХМС (FA): m/z=289 (M+H).

Стадия 5. [1-(3-Хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

4-Хлор-5-йодпиримидин (167 мг, 0,69 ммоль) взвесили в высушеннную на горелке круглодонную колбу объемом 100 мл в атмосфере аргона. Твердое вещество растворили в ТГФ (4,9 мл) и охладили раствор до -78°C на бане из сухого льда и ацетона. К полученному раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М раствор в гексанах; 0,55 мл, 1,39 ммоль) и перемешивали полученную смесь в течение 45 мин при -78°C. К смеси по каплям добавили раствор 1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-карбальдегида (0,22 г, 0,76 ммоль) в ТГФ (2,4 мл) при -78°C и перемешивали полученную смесь в течение 30 мин. Реакционную смесь нагрели до комнатной температуры и затем погасили добавлением насыщенного раствора NH₄Cl (10 мл). После разбавления водой смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанола (240 мг, 86%).

ЖХМС (FA): m/z=403 (M+H).

Стадия 6. [1-(3-Хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

К раствору [1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанола (0,24 г, 0,60 ммоль) в ДХМ (7,2 мл) добавили оксид марганца(IV) (0,62 г, 7,1 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем добавили дополнительное количество оксида марганца(IV) (0,21 г, 2,4 ммоль) и продолжали перемешивать при комнатной температуре еще 24 ч. Затем реакционную смесь отфильтровали через слой целита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество ДХМ и EtOAc. Фильтрат концентрировали с получением [1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанона (220 мг, 92%).

ЖХМС (FA): m/z=401 (M+H).

Стадия 7. [4-((1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил][1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил]метанон, промежуточное соединение 86.

[1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон (110 мг, 0,27 ммоль) и (1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]цикlopентанамин (0,13 г, 0,33 ммоль) взвесили в реакционный сосуд с мешалкой. К смеси добавили 1-пропанол (3,3 мл) и DIEA (0,14 мл, 0,82 ммоль). Полученную смесь закрыли и перемешивали при нагревании при 35°C. Через 16 ч реакционную смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали смесь. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением [4-((1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил][1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил]метанона (0,15 г, 73%).

Стадия 8. [1-(3-Хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил][4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанон.

К раствору [4-((1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)-окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил][1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил]метанона (0,15 г, 0,20 ммоль) в EtOH (4,7 мл) добавили 1% HCl в EtOH (4,9 мл, 0,59 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный сосуд закрыли и поместили в холодильник (4°C) на 22 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃. К остатку добавили воду и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил][4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (0,12 г, 94%).

ЖХМС (FA): m/z=653 (M+H).

Стадия 9. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(3-Хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}-пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-170.

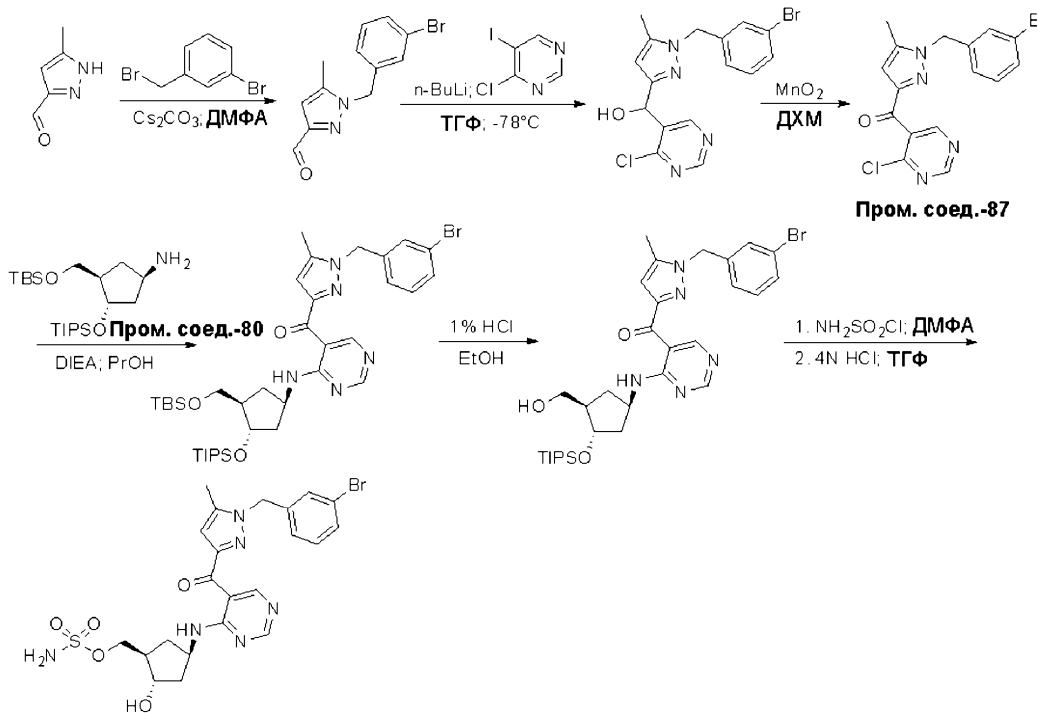
К раствору [1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил][4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (0,11 г, 0,17 ммоль) в ДМФА (2,6 мл) и TEA (0,071 мл, 0,51 ммоль) добавили хлорсульфонамид (0,049 г, 0,42 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 10 мин. Реакцию погасили насыщенным раствором NaHCO₃, а затем экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного промежуточного сульфамата, который сразу растворили в ТГФ (5,5 мл). К раствору добавили HCl (3,0 М раствор в воде; 1,1 мл, 3,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре, затем при 40-45°C в течение 6 ч. Затем реакцию погасили насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением {(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}-пиrimидин-4-ил)амино]-2-

гидроксицикlopентил}метилсульфамата с номером I (68 мг, 72%).

¹Н ЯМР (ДМСО) δ 9,36 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 8,96 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,43-7,40 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 7,18-7,08 (м, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,93 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,82-4,67 (м, 1H), 4,12 (дл, $J=9,7$, 5,9 Гц, 1H), 4,04-3,93 (м, 2H), 2,43-2,31 (м, 1H), 2,20-2,09 (м, 1H), 2,08-1,99 (м, 1H), 1,86-1,72 (м, 1H), 1,37-1,25 (м, 1H).

ЖХМС (FA): $m/z=575,5$ ($M+H$).

Пример 63. {(1R,2S,4R)-4-[5-{[1-(3-Бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-309



Стадия 1. 1-(3-Бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегид.

5-Метил-2Н-пиразол-3-карбальдегид (0,99 г, 9,0 ммоль) растворили в DMA (35 мл). К раствору добавили карбонат цезия (7,3 г, 22,5 ммоль) и 3-бромбензилбромид (2,5 г, 9,9 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили добавлением воды. Затем смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением 1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегида (1,7 г, 68%).

ЖХМС (FA): $m/z=281,0$ ($M+H$).

Стадия 2. [1-(3-Бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанол.

В высушеннную на горелке круглодонную колбу с мешалкой добавили 4-хлор-5-йодпиrimидин (1,6 г, 6,7 ммоль), растворенный в ТГФ (23 мл). Колбу продули аргоном и охладили до $-78^{\circ}C$. К полученному раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М в гексане; 5,6 мл, 14,0 ммоль) при $-78^{\circ}C$ и перемешивали смесь в течение 30 мин. К смеси по каплям добавили 1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-карбальдегид (1,7 г, 6,1 ммоль), растворенный в ТГФ (4,3 мл). Реакционную смесь перемешивали при $-78^{\circ}C$ в течение 2 ч. Реакцию погасили насыщенным раствором NH_4Cl , а затем экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанола (2,0 г, 82%).

ЖХМС (FA): $m/z=395,2$ ($M+H$).

Стадия 3. [1-(3-Бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанон, промежуточное соединение 87.

К раствору [1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанола (2,0 г, 5,0 ммоль) в DMA (32 мл) добавили оксид марганца(IV) (4,34 г, 50 ммоль). Сусpenзию перемешивали в течение 19 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровали через слой целита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество DMA. Затем фильтрат концентрировали *in vacuo* и очистили остаток на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанона (1,44 г, 74%).

ЖХМС (FA): $m/z=393,1$ ($M+H$).

Стадия 4. [1-(3-Бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил]-[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)-силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанон.

[1-(3-Бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанон (0,77 г, 2,0 ммоль) и (1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентанамин (0,79 г, 2,0 ммоль) перемешивали в виде смеси в 2-пропаноле (22 мл) и DIEA (1,0 мл, 5,9 ммоль) при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и очистили неочищенный продукт на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил][4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}-амино)пиrimидин-5-ил]метанона (1,17 г, 78%).

Стадия 5. [1-(3-Бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил]-[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанон.

К раствору [1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил][4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)-силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (1,17 г, 1,5 ммоль) в EtOH (11 мл) добавили 1% раствор HCl в EtOH (15,3 мл, 1,9 ммоль) при комнатной температуре. Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃. К остатку добавили воду и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушали над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (0,68 г, 69%).

ЖХМС (FA): m/z=644,5 (M+H).

Стадия 6. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[1-(3-Бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-309.

К раствору [1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (0,68 г, 1,1 ммоль) и TEA (0,44 мл, 3,2 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавили хлорсульфонамид (0,36 г, 3,2 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 2 ч. Затем к раствору добавили HCl (3,0 М в воде; 10 мл, 30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, а затем погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушали над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамата (0,35 г, 59%).

¹Н ЯМР (ДМСО) δ 9,48 (с, 1H), 9,02 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,45 (с, 2H), 7,41 (с, 1H), 7,34 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,13 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,73 (д, J=0,7 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,92 (д, J=4,6 Гц, 1H), 4,78-4,63 (м, 1H), 4,14-4,05 (м, 1H), 4,04-3,91 (м, 2H), 2,42-2,33 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,18-2,06 (м, 1H), 2,04-1,94 (м, 1H), 1,86-1,71 (м, 1H), 1,34-1,24 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z=568,1 (M+H).

Соединения, перечисленные в представленной ниже таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из соответствующих исходных соединений. На описанных реакционных стадиях могут быть использованы следующие альтернативные условия.

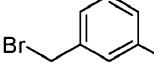
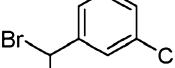
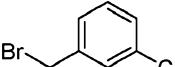
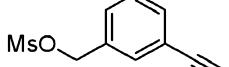
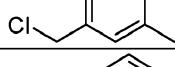
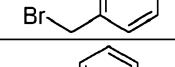
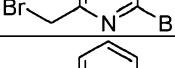
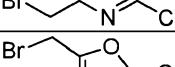
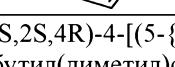
Стадия 1. K₂CO₃ вместо Cs₂CO₃; ТГФ вместо ДМФА.

Стадия 3. Окисление Десс-Мартина вместо диоксида марганца.

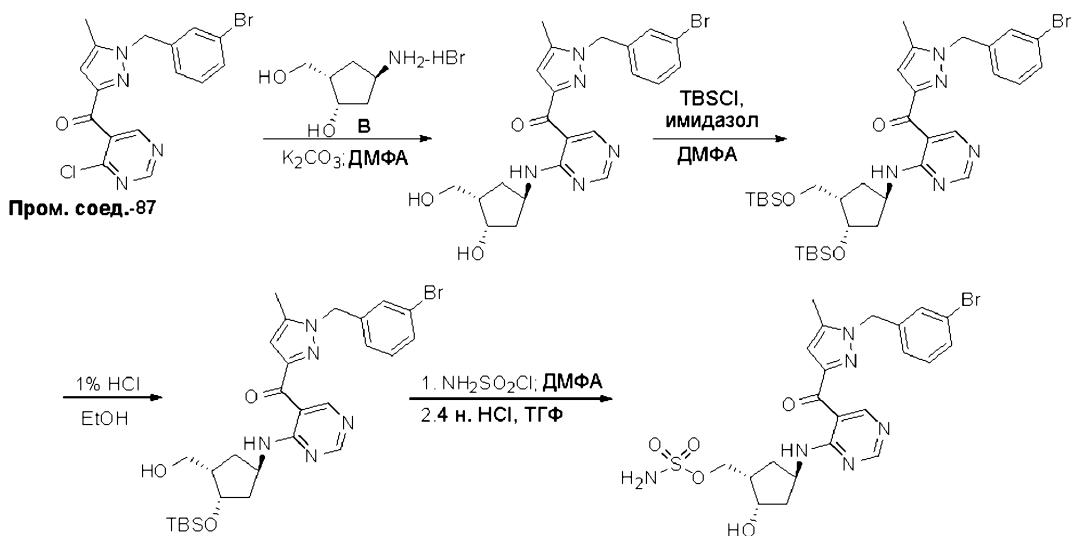
Стадия 4. K₂CO₃/ДМФА; DIEA/2-пропанол вместо DIEA/1-пропанола.

Стадия 5. ТФК водн. и H₃PO₄ водн. вместо HCl водн. I-172 и I-365 были получены в виде смеси диастереомеров (бензиловый метил), затем разделены с помощью ВЭЖХ (хиральная колонка).

Абсолютная конфигурация неопределенного стереоцентра неизвестна.

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-347	ЖХМС (FA): $m/z = 613,4$ ($M+H$).
	I-172	ЖХМС (FA): $m/z = 535,0$ ($M+H$).
Промежуточное соединение 1		
	I-365	ЖХМС (FA): $m/z = 535,0$ ($M+H$).
Промежуточное соединение 1		
	I-164	ЖХМС (FA): $m/z = 511$ ($M+H$).
Промежуточное соединение 44		
	I-248	ЖХМС (FA): $m/z = 501$ ($M+H$).
	I-66	ЖХМС (FA): $m/z = 487,5$ ($M+H$).
	I-238	ЖХМС (FA): $m/z = 568,4$ ($M+H$).
	I-99	ЖХМС (FA): $m/z = 522,3$ ($M+H$).
	I-101	ЖХМС (FA): $m/z = 511,4$ ($M+H$),

Пример 64. [(1S,2S,4R)-4-[(5-{{[1-(3-Бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2-{{[трет-бутил(диметил)силлил]окси}цикlopентил]метилсульфамат I-6



Стадия 1. [1-(3-Бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-{{[(1R,3S,4S)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанон.

В (0,14 г, 0,68 ммоль) и [1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанон (0,22 г, 0,56 ммоль) взвесили в круглодонную колбу с мешалкой. Смесь растворили в ДМФА (4 мл). В реакционный сосуд добавили карбонат калия (0,2 г, 1,4 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавили EtOAc и

отфильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток растворили в EtOAc и промыли смесью водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-{[(1R,3S,4S)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (0,17 г, 63%).

ЖХМС (FA): m/z=488 (M+H).

Стадия 2. [1-(3-Бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-{[(1R,3S,4S)-3-{[трет-бутил(диметил)-силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанон.

К раствору [1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-{[(1R,3S,4S)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (170 мг, 0,35 ммоль) в ДМФА (6 мл) добавили DMAP (2,2 мг, 0,02 ммоль), имидазол (0,12 г, 1,8 ммоль), затем трет-бутилдиметилсилилхлорид (0,13 г, 0,88 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 12 ч. Затем реакцию погасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-{[(1R,3S,4S)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (0,20 г, 79%).

ЖХМС (FA): m/z=716 (M+H).

Стадия 3. [1-(3-Бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-{[(1R,3S,4S)-3-{[трет-бутил(диметил)-силил]окси}-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанон.

К раствору [1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-{[(1R,3S,4S)-3-{[трет-бутил(диметил)-силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (0,20 г, 0,28 ммоль) в EtOH (3,5 мл) добавили 1% раствор HCl в EtOH (4,6 мл, 0,56 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный сосуд закрыли и оставили стоять в холодильнике (4°C) в течение 16 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 . К остатку добавили воду и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-{[(1R,3S,4S)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (136 мг, 81%).

ЖХМС (FA): m/z=602 (M+H).

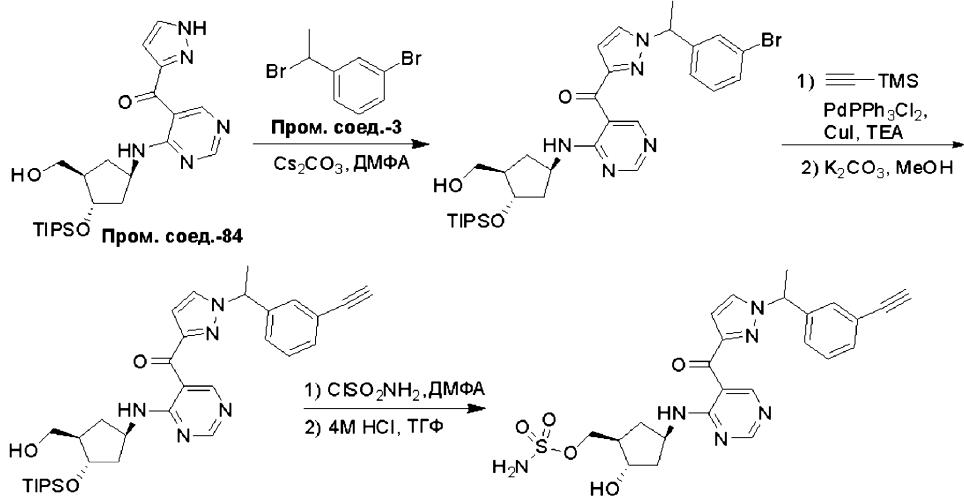
Стадия 4. {(1S,2S,4R)-4-[(5-{[1-(3-Бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-6.

К раствору [1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-{[(1R,3S,4S)-3-{[трет-бутил(диметил)-силил]окси}-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (136 мг, 0,23 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавили хлорсульфонамид (39 мг, 0,34 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 30 мин. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и разбавили водой. Смесь экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный промежуточный сульфамат растворили в ТГФ (4 мл) и добавили к этому раствору HCl (4,0 М в воде; 1 мл, 4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ с получением {(1S,2S,4R)-4-[(5-{[1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}-метилсульфамата (89 мг, 74%).

^1H ЯМР (MeOD) δ 9,63 (с, 1H), 8,57 (с, 1H), 7,48 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,37 (с, 1H), 7,30 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,17 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,77 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,46-4,39 (м, 1H), 4,35 (дд, $J=9,7, 7,7$ Гц, 1H), 4,18 (дд, $J=9,7, 7,3$ Гц, 1H), 2,69-2,50 (м, 1H), 2,41-2,34 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,23-2,08 (м, 1H), 1,96-1,75 (м, 2H).

ЖХМС (FA): m/z=567,1 (M+H).

Пример 65. [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(1H)-1-(3-этилфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)-пиридин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(1S)-1-(3-этилфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]-метилсульфамат I-10/I-355



Стадия 1. {1-[1-(3-Бромфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}[4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсил)оксицикlopентил}амино)пиридин-5-ил]метанон.

В колбу добавили [4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсил)оксицикlopентил}амино)пиридин-5-ил](1H-пиразол-3-ил)метанон (0,32 г, 0,70 ммоль) и ДМФА (12 мл). К раствору добавили карбонат цезия (0,68 г, 2,1 ммоль), затем 1-бром-3-(1-бромометил)бензол (0,28 г, 1,04 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию погасили водой и экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na2SO4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением {1-[1-(3-бромфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}[4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсил)оксицикlopентил}амино)пиридин-5-ил]метанона (467 мг, 100%).

ЖХМС (FA): m/z=644,3 (M+H).

Стадия 2. {1-[1-(3-Этилфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}[4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсил)оксицикlopентил}амино)пиридин-5-ил]метанон.

К раствору rel-{1-[1-(3-бромфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}[4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсил)оксицикlopентил}амино)пиридин-5-ил]метанона (500 мг, 0,78 ммоль) в ТЕА (2,0 мл) добавили бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (27 мг, 0,039 ммоль) и йодид меди(I) (59 мг, 0,31 ммоль), затем (триметилсил)ацетилен (660 мкл, 4,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. Снова добавили бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (27 мг, 0,039 ммоль), йодид меди (I) (59 мг, 0,31 ммоль) и (триметилсил)ацетилен (660 мкл, 4,7 ммоль) и нагревали реакционную смесь в течение 18 ч при 100°C. В третий раз добавили бис-(трифенилфосфин)палладия(II) хлорид (27 мг, 0,039 ммоль), йодид меди(I) (59 мг, 0,31 ммоль) и (триметилсил)ацетилен (660 мкл, 4,7 ммоль) и нагревали реакционную смесь еще 24 ч при 100°C. Реакционную смесь оставили остыивать и отфильтровали через целин, промывая EtOAc. Полученный фильтрат промыли 0,1н. раствором HCl (водн.) и насыщенным солевым раствором. Органический слой высушили над Na2SO4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением силильного промежуточного соединения (150 мг, 29%) [ЖХМС (FA): m/z=660,6 (M+H)], которое затем растворили в метаноле (1,0 мл). Добавили карбонат калия (150 мг, 1,1 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 15 мин. Реакционную смесь отфильтровали и концентрировали фильтрат. После очистки на силикагеле получили {1-[1-(3-этилфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}[4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсил)оксицикlopентил}амино)пиридин-5-ил]метанон (100 мг, 77%).

ЖХМС (FA): m/z=588,6 (M+H).

Стадия 3. [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(1R)-1-(3-этилфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)-пиридин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат и [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(1S)-1-(3-этилфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]-метилсульфамат I-10/I-355.

К раствору rel-{1-[1-(3-этилфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}[4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсил)оксицикlopентил}амино)пиридин-5-ил]метанона (100 мг, 0,17 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавили хлорсульфонамид (39 мг, 0,34 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакцию погасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (2 мл), а затем смесь экстрагировали EtOAc. Органические слои высушили (Na2SO4), отфильтровали и

выпарили [ЖХМС (FA): $m/z=667,2$ ($M+H$)]. Неочищенный промежуточный сульфамат затем растворили в ТГФ (1,0 мл). Добавили воду (1,0 мл), затем концентрированную HCl (0,4 мл, 5 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч. Затем реакцию погасили насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали полученную смесь $EtOAc$. Объединенные органические слои промыли водой, затем концентрировали. Неочищенный продукт очистили препаративной ВЭЖХ (хиральная колонка) для разделения диастереомеров с получением $[(1R,2S,4R)-4-\{(5-\{1-[(1R)-1-(3-этинилфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил\}карбонил)пиридин-4-ил]амино\}-2\text{-гидроксицикlopентил]метилсульфамата}$ и $[(1R,2S,4R)-4-\{(5-\{1-[(1S)-1-(3-этинилфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил\}карбонил)пиридин-4-ил]амино\}-2\text{-гидроксицикlopентил]метилсульфамата}$ в равных количествах каждого диастереомера (20 мг, 20%). Абсолютная конфигурация метильной группы бензила в каждом конкретном выделенном диастереомере неизвестна.

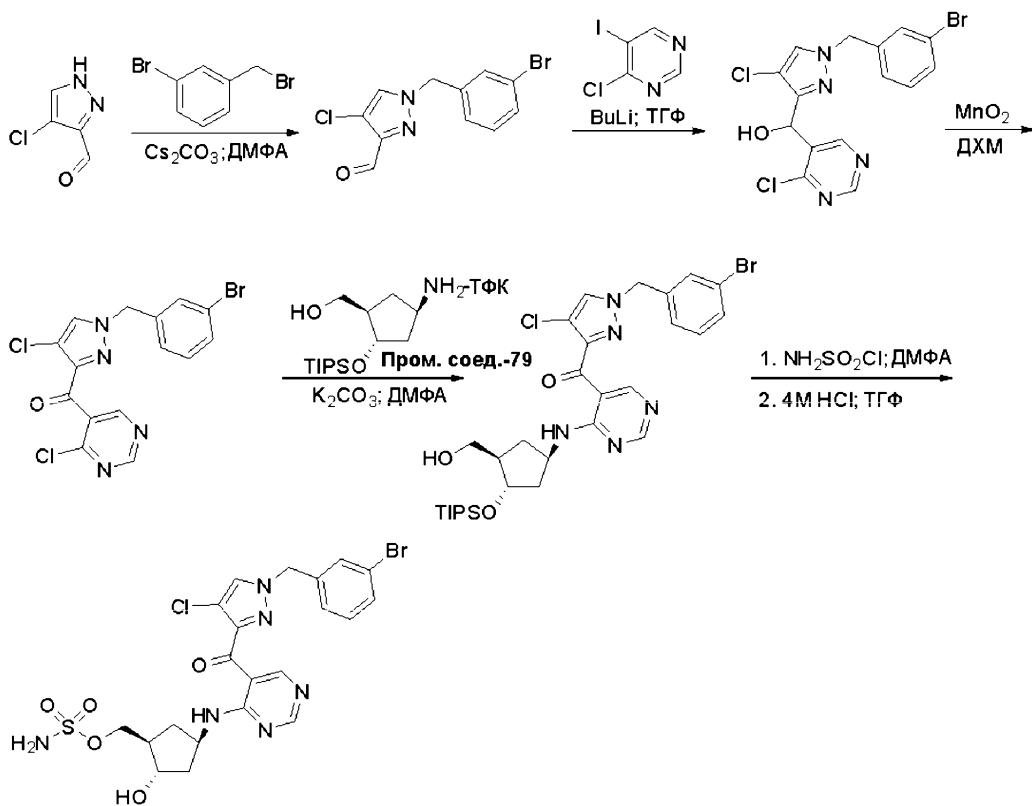
Первый элированный пик: 1H ЯМР ($MeOD$) δ 9,56 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,75 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,35-7,14 (м, 4H), 6,85 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,63 (к, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,76-4,65 (м, 1H), 4,16-4,00 (м, 3H), 3,40 (с, 1H), 2,49-2,37 (м, 1H), 2,24-2,12 (м, 1H), 2,12-2,02 (м, 1H), 1,84 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,82-1,75 (м, 1H), 1,41-1,27 (м, 1H).

ЖХМС (FA): $m/z=511,2$ ($M+H$).

Второй элюированный пик: 1H ЯМР ($MeOD$) δ 9,56 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,75 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,35-7,16 (м, 4H), 6,85 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,63 (к, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,74-4,65 (м, 1H), 4,17-3,95 (м, 3H), 3,40 (с, 1H), 2,49-2,35 (м, 1H), 2,23-2,13 (м, 1H), 2,13-2,03 (м, 1H), 1,84 (д, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,82-1,76 (м, 1H), 1,41-1,25 (м, 1H).

ЖХМС (FA): $m/z=511,2$ ($M+H$).

Пример 66. $\{(1R,2S,4R)-4-\{(5-\{1-(3-Бромбензил)-4-хлор-1H-пиразол-3-ил\}карбонил)пиридин-4-ил\}амино\}-2-[(триизопропилсилил)оксицикlopентил]метилсульфамат I-111$



Стадия 1. 1-(3-Бромбензил)-4-хлор-1H-пиразол-3-карбальдегид.

К раствору 4-хлор-3-формилпиразола (300 мг, 2,3 ммоль) в ДМФА (20 мл) добавили Cs_2CO_3 (1,9 г, 5,8 ммоль), затем 3-бромбензилбромид (630 мг, 2,5 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 15 ч. Реакцию погасили добавлением воды (100 мл) и экстрагировали 1:1 смесью $EtOAc$:гексанов (3×100 мл). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением 1-(3-бромбензил)-4-хлор-1H-пиразол-3-карбальдегид (314 мг, 46%) в виде бесцветного твердого вещества.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 10,00 (с, 1H), 7,56-7,47 (м, 1H), 7,46-7,38 (м, 2H), 7,31-7,22 (м, 1H), 7,20 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,30 (с, 2H).

Стадия 2. [1-(3-Бромбензил)-4-хлор-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанол.

В 2-горную круглодонную колбу объемом 100 мл, оснащенную разделительной перегородкой и 3-проходным краном с баллоном с аргоном, загрузили 4-хлор-5-йодпиrimидин (279 мг, 1,16 ммоль) и продули реакционный сосуд аргоном. Содержимое растворили в ТГФ (8 мл) и охладили раствор до -78°C. К раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,50 М раствор в гексане; 0,93 мл, 2,3 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 мин. К смеси по каплям добавили раствор 1-(3-бромбензил)-4-хлор-1Н-пиразол-3-карбальдегида (290 мг, 0,97 ммоль) в ТГФ (4 мл) при -78°C и перемешивали полученную смесь в течение 30 мин. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NH₄Cl (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-4-хлор-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанола (175 мг, 44%).

ЖХМС (FA): m/z=414,8 (M+H).

Стадия 3. [1-(3-Бромбензил)-4-хлор-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанон.

К раствору [1-(3-бромбензил)-4-хлор-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанола (170 мг, 0,41 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавили оксид марганца(IV) (360 мг, 4,1 ммоль) и перемешивали смесь в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество ДХМ. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очистили остаток на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-4-хлор-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанона (135 мг, 76%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (FA): m/z=412,8 (M+H).

Стадия 4. [1-(3-Бромбензил)-4-хлор-1Н-пиразол-3-ил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанон В реакционный сосуд объемом 100 мл загрузили {(1R,2S,4R)-4-амино-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}метанол·CF₃CO₂H (150 мг, 0,38 ммоль) и K₂CO₃ (130 мг, 0,95 ммоль). К смеси добавили раствор [1-(3-бромбензил)-4-хлор-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанона (130 мг, 0,32 ммоль) в ДМФА (3 мл) при комнатной температуре и перемешивали полученную смесь в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-4-хлор-1Н-пиразол-3-ил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (185 мг, 88%).

ЖХМС (FA): m/z=664,1 (M+H).

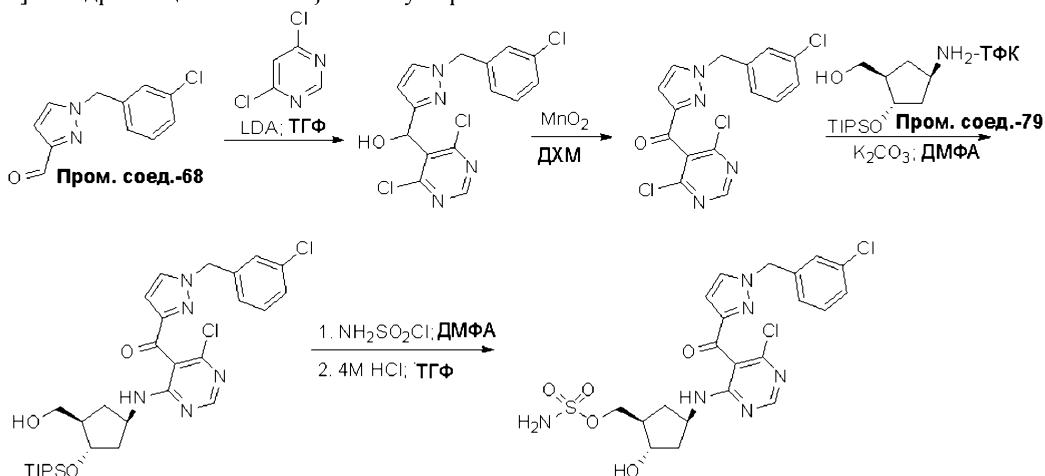
Стадия 5. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[1-(3-Бромбензил)-4-хлор-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-111.

К раствору [1-(3-бромбензил)-4-хлор-1Н-пиразол-3-ил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (130 мг, 0,20 ммоль) в ДМФА (3,00 мл) добавили хлорсульфонамид (45,3 мг, 0,39 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 15 мин. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением промежуточного сульфамата [(155 мг, 96%, ЖХМС (FA): m/z=743,0 (M+H)], который растворили в ТГФ (2 мл). К раствору добавили HCl (4,0 М в H₂O; 3,0 мл, 12 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 3 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO с получением {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[1-(3-бромбензил)-4-хлор-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамата (102 мг, 93%).

¹Н ЯМР (ДМСО) δ 9,00 (с, 1H), 8,90 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,60-7,50 (м, 2H), 7,43 (с, 2H), 7,35 (т, J=1,1 Гц, 1H), 7,29 (д, J=1,1 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 4,91 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,79-4,67 (м, 1H), 4,10 (дт, J=8,3, 5,7 Гц, 1H), 4,03-3,93 (м, 2H), 2,41-2,28 (м, 1H), 2,20-2,07 (м, 1H), 2,06-1,93 (м, 1H), 1,87-1,73 (м, 1H), 1,30 (дт, J=12,5, 9,3 Гц, 1H).

ЖХМС (FA): m/z=587,2 (M+H).

Пример 67. $\{(1R,2S,4R)-4-[(6-Хлор-5-{{[1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил\}метилсульфамат I-54$



Стадия 1. [1-(3-Хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4,6-дихлорпиrimидин-5-ил)метанол.

Раствор N,N-диизопропиламина (0,36 мл, 2,6 ммоль) в ТГФ (10 мл) охладили до -78°C в атмосфере аргона. К полученному раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,50 М раствор в гексане; 1,0 мл, 2,5 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 мин при 0°C. Полученный раствор LDA охладили до -78°C, а затем к раствору LDA по каплям добавили раствор 4,6-дихлорпиrimидина (350 мг, 2,35 ммоль) в ТГФ (3 мл). Темный красно-коричневый раствор перемешивали в течение 30 мин. К этой смеси добавили раствор 1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-карбальдегида (518 мг, 2,35 ммоль) в ТГФ (3 мл) при -78°C и перемешивали полученную смесь в течение 30 мин. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NH₄Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4,6-дихлорпиrimидин-5-ил)метанола (174 мг, 16%).

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 8,72 (с, 1H), 7,38 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,31-7,22 (м, 2H), 7,12 (с, 1H), 7,06-7,03 (м, 1H), 6,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,17 (д, J=2,1 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 3,71 (д, J=8,4 Гц, 1H).

Стадия 2. [1-(3-Хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4,6-дихлорпиrimидин-5-ил)метанон.

К раствору [1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4,6-дихлорпиrimидин-5-ил)метанола (140 мг, 0,37 ммоль) в DХМ (4,4 мл) добавили оксид марганца(IV) (0,32 г, 3,7 ммоль) и перемешивали смесь в течение 12 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество DХМ. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очистили остаток на силикагеле с получением [1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4,6-дихлорпиrimидин-5-ил)метанона (86 мг, 64%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (FA): m/z=368,9 (M+H).

Стадия 3. [1-(3-Хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил][4-хлор-6-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанон.

В реакционный сосуд объемом 100 мл загрузили $\{(1R,2S,4R)-4\text{-амино}-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил\}метанол\cdot CF_3CO_2H$ (96 мг, 0,24 ммоль) и K₂CO₃ (0,10 г, 0,69 ммоль). К смеси добавили раствор [1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4,6-дихлорпиrimидин-5-ил)метанона (85 мг, 0,23 ммоль) в DMFA (3 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением воды (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил][4-хлор-6-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (132 мг, 88%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (FA): m/z=618,1 (M+H).

Стадия 4. $\{(1R,2S,4R)-4-[(6-Хлор-5-{{[1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил\}метилсульфамат I-54$.

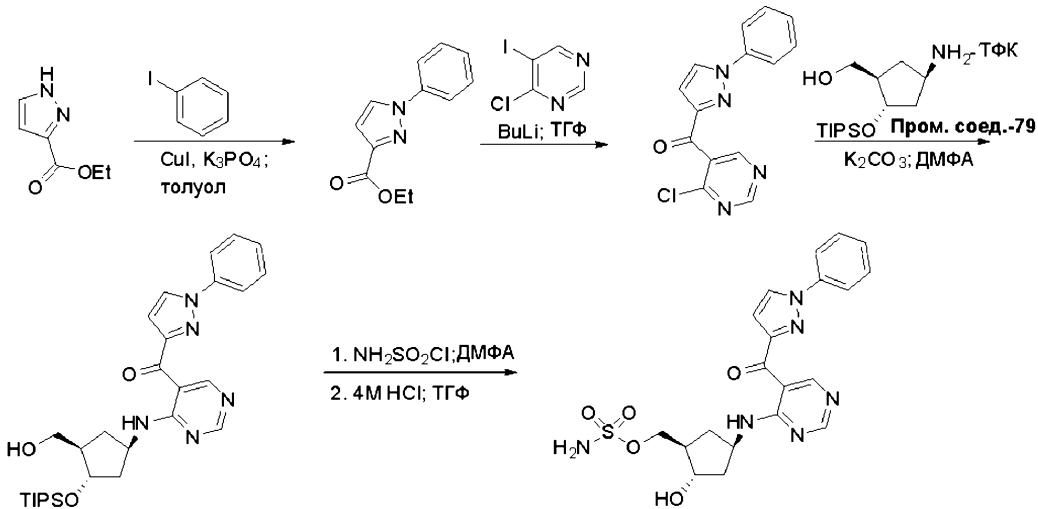
К раствору [1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил][4-хлор-6-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (120 мг, 0,20 ммоль) в DMFA (2 мл) добавили хлорсульфонамид (45 мг, 0,39 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 10 мин. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением промежуточного сульфамата [(116 мг, 80%, ЖХМС (FA): m/z=697,5 (M+H)], которое растворили в ТГФ (2 мл). К полученному раствору добавили HCl (4,0 М раствор в воде; 2,0 мл, 8,0 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали

смесь в течение 5 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO с получением $\{(1R,2S,4R)-4-[(6\text{-хлор-5-}\{[1-(3\text{-хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}\text{пиридин-4-ил)амино]-2\text{-гидроксицикlopентил}\}метилсульфамата (65 мг, 77%)$ в виде бесцветного твердого вещества.

^1H ЯМР (ДМСО) δ 8,34 (с, 1H), 8,05 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,45-7,38 (м, 2H), 7,38-7,30 (м, 3H), 7,22 (с, 1H), 7,17-7,10 (м, 1H), 6,94 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,78 (д, $J=4,5$ Гц, 1H), 4,71-4,59 (м, 1H), 4,02 (дд, $J=9,6, 5,9$ Гц, 1H), 3,92-3,80 (м, 2H), 2,14-1,96 (м, 2H), 1,81-1,71 (м, 1H), 1,70-1,60 (м, 1H), 1,20 (м, 1H).

ЖХМС (FA): $m/z=541,2$ (M^+).

Пример 68. $[(1R,2S,4R)-2\text{-Гидрокси-4-}\{5\text{-}\{[1-фенил-1H-пиразол-3-ил]карбонил}\text{пиридин-4-ил}\text{амино}\}\text{цикlopентил}]метилсульфамат I-205$



Стадия 1. Этил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксилат.

В большой закрывающийся реакционный сосуд загрузили этил-1H-пиразол-3-карбоксилат (300 мг, 2,1 ммоль), йодбензол (0,57 г, 2,8 ммоль), йодид меди(I) (20 мг, 0,10 ммоль), транс-1,2-бис-(метиламино)циклогексан (0,06 г, 0,42 ммоль) и фосфат калия (0,96 г, 4,5 ммоль). В реакционный сосуд добавили толуол (10 мл) и продували смесь азотом в течение 5 мин. Сосуд закрыли и нагревали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и отфильтровали через слой целита. Остаточное твердое вещество несколько раз промыли EtOAc . Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очистили остаток на силикагеле с получением этил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксилата (320 мг, 69%) в виде бесцветного маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=217,1$ (M^+).

Стадия 2. (4-Хлорпиридин-5-ил)(1-фенил-1H-пиразол-3-ил)метанон.

В круглодонную колбу загрузили 4-хлор-5-йодпиридин (360 мг, 1,5 ммоль) и продули реакционный сосуд аргоном. Содержимое растворили в ТГФ (12 мл) и охладили раствор до -78°C . К раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,50 М раствор в гексане; 1,2 мл, 3,0 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 мин при -78°C . К полученной смеси по каплям добавили раствор этил-1-фенил-1H-пиразол-3-карбоксилата (300 мг, 1,4 ммоль) в ТГФ (6 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 30 мин. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (4×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением (4-хлорпиридин-5-ил)(1-фенил-1H-пиразол-3-ил)метанона (210 мг, 54%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=285,1$ (M^+).

Стадия 3. $[4-\{(1R,3R,4S)-3\text{-}\{Гидроксиметил\}-4-\{[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил\}\text{амино}\}\text{пиридин-5-ил}](1\text{-фенил-1H-пиразол-3-ил})\text{метанон}$.

В реакционный сосуд загрузили $\{(1R,2S,4R)-4\text{-амино-2-}\{[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил\}\text{-метанол-}\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (293 мг, 0,73 ммоль) и K_2CO_3 (277 мг, 2,00 ммоль). К смеси добавили раствор (4-хлорпиридин-5-ил)(1-фенил-1H-пиразол-3-ил)метанона (190 мг, 0,67 ммоль) в ДМФА (6 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали *in vacuo*. К остатку добавили воду (40 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением $[4-\{(1R,3R,4S)-3\text{-}\{Гидроксиметил\}-4-\{[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил\}\text{амино}\}\text{пиридин-5-ил}](1\text{-фенил-1H-пиразол-3-ил})\text{метанона}$ (311 мг, 83%) в виде желтого вязкого маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=536,4$ (M^+).

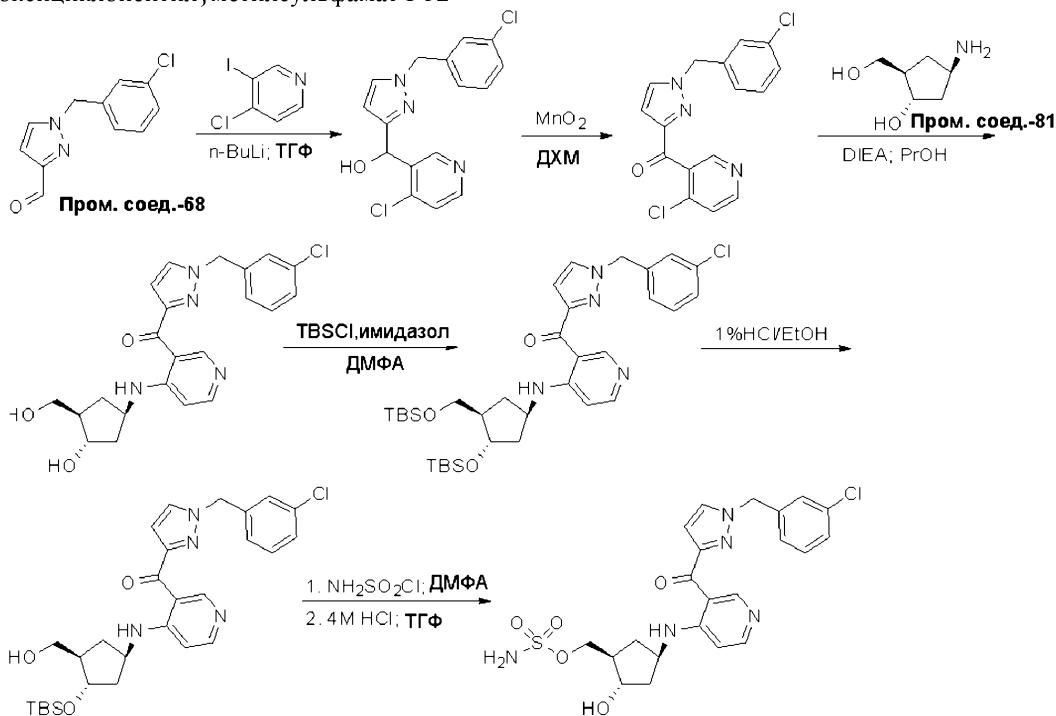
Стадия 4. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-({5-[1-фенил-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамат I-205.

К раствору [4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсил)окси]цикlopентил}амино)-пиридин-5-ил](1-фенил-1Н-пиразол-3-ил)метанона (300 мг, 0,56 ммоль) в ДМФА (2,0 мл) добавили хлорсульфонамид (129 мг, 1,12 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 30 мин. Данные ЖХ/МС подтвердили завершение реакции. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением промежуточного сульфамата [(267 мг, 78%, ЖХМС (FA): $m/z=615,2$ ($\text{M}+\text{H}$)], который растворили в ТГФ (2 мл). К этому раствору добавили HCl (4,0 М раствор в воде; 2,0 мл, 8,0 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и твердого NaCl . Смесь экстрагировали 9:1 раствором $\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ (3×60 мл). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. К остатку добавили небольшое количество ДХМ и отфильтровали полученную суспензию через стеклокерамическую фильтровальную воронку. Остаточное твердое вещество дважды промыли ДХМ и высушили под высоким вакуумом в течение ночи с получением [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[1-фенил-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамата (168 мг, 88%) в виде бесцветного твердого вещества.

^1H ЯМР (ДМСО) δ 9,61 (с, 1Н), 9,05 (д, $J=7,3$ Гц, 1Н), 8,69 (м, 2Н), 7,98-7,89 (м, 2Н), 7,63-7,54 (м, 2Н), 7,47-7,39 (м, 3Н), 7,14 (с, 1Н), 4,91 (д, $J=4,5$ Гц, 1Н), 4,81-4,69 (м, 1Н), 4,12 (дд, $J=9,5, 6,0$ Гц, 1Н), 4,03-3,95 (м, 2Н), 2,44-2,34 (м, 1Н), 2,21-2,10 (м, 1Н), 2,08-1,99 (м, 1Н), 1,86-1,76 (м, 1Н), 1,32 (дд, $J=21,8, 9,3$ Гц, 1Н).

ЖХМС (FA): $m/z=459,2$ ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 69. {(1R,2S,4R)-4-[(3-{[1-(3-Хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-52



Стадия 1. [1-(3-Хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-3-ил)метанол.

В высушенную на горелке круглодонную колбу с мешалкой добавили 4-хлор-5-йодпиридин (0,72 г, 3,0 ммоль), растворенный в ТГФ (15 мл). Колбу продули аргоном и охладили до -78°C . К раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М в гексане; 2,39 мл, 5,78 ммоль) при -78°C и перемешивали смесь в течение 30 мин. К смеси по каплям добавили 1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-карбальдегид (0,60 г, 2,7 ммоль), растворенный в ТГФ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, затем оставили медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали еще 12 ч. Реакцию погасили насыщенным раствором NH_4Cl , а затем экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением [1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-3-ил)метанола (0,44 г, 46%).

ЖХМС (FA): $m/z=334,4$ ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 2. [1-(3-Хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-3-ил)метанон.

К раствору [1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-3-ил)метанола (0,42 г, 1,3 ммоль) в ДХМ (12 мл) добавили оксид марганца(IV) (1,1 г, 12,6 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 19 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровали через слой целита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество ДХМ. Затем фильтрат концентрировали *in vacuo* и очистили остаток на силикагеле с получением [1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-3-ил)метанона (0,39 г, 91%).

ЖХМС (FA): $m/z=332,4$ ($M+H$).

Стадия 3. [1-(3-Хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-{{[(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)-цикlopентил]амино}пиридин-3-ил}метанон.

[1-(3-Хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-3-ил)метанон (0,38 г, 1,1 ммоль) и (1S,2R,4R)-4-амино-2-(гидроксиметил)цикlopентанол (0,18 г, 1,4 ммоль) взвесили в реакционный сосуд объемом 20 мл. К смеси добавили 1-пропанол (5 мл) и DIEA (0,40 мл, 2,3 ммоль). Полученную реакционную смесь закрыли и нагревали сосуд при 180°C в течение 2 ч в микроволновом реакторе. Затем смесь охладили до комнатной температуры и погасили водой. Затем реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением [1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-{{[(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-3-ил}метанона (0,18 г, 39%).

ЖХМС (FA): $m/z=427,5$ ($M+H$).

Стадия 4. (4-{{[(1R,3S,4R)-3-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}цикlopентил]амино}пиридин-3-ил}[1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]метанон.

К раствору [1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-{{[(1R,3S,4R)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-3-ил}метанона (0,18 г, 0,43 ммоль) в ДМФА (7 мл) добавили имидазол (0,12 г, 1,7 ммоль), затем трет-бутилдиметилсилилхлорид (0,16 г, 1,1 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 2 дней. Затем реакцию погасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагелевой колонке с получением (4-{{[(1R,3S,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}цикlopентил]амино}пиридин-3-ил}[1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]метанона (0,23 г, 81%).

ЖХМС (FA): $m/z=655,7$ ($M+H$).

Стадия 5. (4-{{[(1R,3S,4R)-3-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-3-ил}[1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]метанон.

К раствору (4-{{[(1R,3S,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}цикlopентил]амино}пиридин-3-ил}[1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]метанона (0,23 г, 0,35 ммоль) в EtOH (16 мл) добавили 1% раствор HCl в EtOH (11,5 мл, 1,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный сосуд закрыли и поместили в холодильник (4°C) на 5 ч, а затем оставили стоять при -20°C в течение 16 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 . К остатку добавили воду и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением (4-{{[(1R,3S,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-3-ил}[1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]метанона (0,072 г, 38%).

ЖХМС (FA): $m/z=541,6$ ($M+H$).

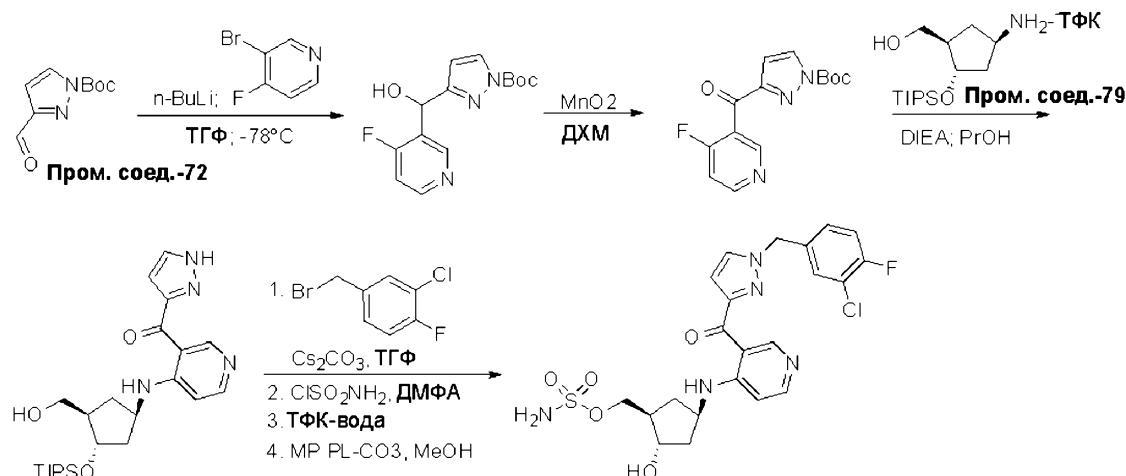
Стадия 6. {{(1R,2S,4R)-4-[(3-{{[1-(3-Хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-52.

К раствору (4-{{[(1R,3S,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-3-ил}[1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]метанона (0,072 г, 0,13 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавили хлорсульфонамид (31 мг, 0,27 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 1 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и разбавили водой. Смесь экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный промежуточный сульфамат растворили в ТГФ (3 мл) и добавили к этому раствору HCl (3,0 М в воде; 1,5 мл, 4,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ с получением {{(1R,2S,4R)-4-[(3-{{[1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамата (0,018 г, 27%).

¹Н ЯМР (ДМСО) δ 9,31 (с, 1H), 8,89 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,06 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 7,45-7,34 (м, 4H), 7,26-7,19 (м, 1H), 6,87 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 6,78 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,97 (с, 1H), 4,20-4,08 (м, 2H), 4,02-3,93 (м, 2H), 2,49-2,41 (м, 1H), 2,21-2,10 (м, 1H), 2,11-2,01 (м, 1H), 1,81-1,70 (м, 1H), 1,31-1,17 (м, 1H).

ЖХМС (FA): $m/z=506,5$ ($M+H$).

Пример 70. $\{(1R,2S,4R)-4-[(3-\{[1-(3-Хлор-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил\}пиридин-4-ил)амино]2-гидроксицикlopентил\}метилсульфамат$ I-97



Стадия 1. трет-Бутил-3-[(4-фторпиридин-3-ил)(гидрокси)метил]-1Н-пиразол-1-карбоксилат.

В высушеннюю на горелке круглодонную колбу с мешалкой добавили 3-бром-4-фторпиридин (4,5 г, 25 ммоль), растворенный в ТГФ (200 мл). Колбу продули аргоном и охладили до -95°C. К полученному раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М в гексане; 23 мл, 58 ммоль) при -95°C и перемешивали смесь в течение 15 мин. К полученной смеси по каплям добавили трет-бутил-3-формил-1Н-пиразол-1-карбоксилат (4,8 г, 25 ммоль), растворенный в ТГФ (35 мл), при -90°C. Реакционную смесь перемешивали при -90°C в течение 30 мин, затем оставили нагреваться до -60°C. Затем реакцию погасили раствором уксусной кислоты (4,3 мл) в ТГФ (20 мл) и оставили нагреваться до комнатной температуры. Смесь концентрировали и очистили неочищенный продукт на силикагеле с получением трет-бутил-3-[(4-фторпиридин-3-ил)(гидрокси)метил]-1Н-пиразол-1-карбоксилата (2,1 г, 29%).

ЖХМС (АА): m/z=294 (M+H).

Стадия 2. трет-Бутил-3-[(4-фторпиридин-3-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-3-[(4-фторпиридин-3-ил)(гидрокси)метил]-1Н-пиразол-1-карбоксилата (0,48 г, 1,6 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавили оксид марганца(IV) (2,0 г, 23 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровали через слой цеолита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество ДХМ. Затем фильтрат концентрировали in vacuo и очистили остаток на силикагеле с получением трет-бутил 3-[(4-фторпиридин-3-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилата (0,36 г, 76%).

ЖХМС (АА): m/z=292 (M+H).

Стадия 3. $[4-\{(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил\}амино]пиридин-3-ил](1Н-пиразол-3-ил)метанон.$

трет-Бутил- $\{(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил\}$ карбамат (0,48 г, 1,2 ммоль) растворили в ТГФ (10,0 мл) и затем сразу концентрировали смесь. Затем добавили раствор DIEA (1,7 мл, 9,9 ммоль) в 1-пропаноле (10,0 мл) и перенесли раствор в реакционный сосуд для работы в микроволновых условиях. К реакционной смеси добавили трет-бутил-3-[(4-фторпиридин-3-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилат (0,36 г, 1,2 ммоль) и нагревали смесь при 120°C в течение 90 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь концентрировали и очистили неочищенный продукт на силикагеле с получением $[4-\{(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил\}амино]пиридин-3-ил](1Н-пиразол-3-ил)метанона$ (0,17 г, 31%).

ЖХМС (АА): m/z=459 (M+H).

Стадия 4. $\{(1R,2S,4R)-4-[(3-\{[1-(3-Хлор-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил\}пиридин-4-ил)амино]2-гидроксицикlopентил\}метилсульфамат$ I-97.

В 3-дражмовую пробирку загрузили 3-хлор-4-фторбензилбромид (0,024 г, 0,11 ммоль) и карбонат цезия (0,17 г, 0,52 ммоль), затем $[4-\{(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил\}амино]пиридин-3-ил](1Н-пиразол-3-ил)метанон$ (0,04 г, 0,087 ммоль) в ТГФ (1,0 мл). Раствор встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердый карбонат отфильтровали и промыли ТГФ (1 мл). К объединенному прозрачному ТГФ раствору (~2 мл) в другой 3-дражмовой пробирке добавили ДМФ (0,50 мл), затем хлорсульфонамид (0,040 г, 0,35 ммоль). Раствор встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавили насыщенный раствор NaHCO_3 (0,5 мл), воду (1 мл) и EtOAc (3 мл). После разделения слоев водный слой экстрагировали EtOAc (3 мл). Объединенные органические фазы концентрировали до твердого остатка. К остатку в пробирке объемом 20 мл добавили ТФК (2,0 мл) и воду (0,2 мл). Смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем выпарили растворитель. К остатку добавили метанол (2,0 мл) и смолу MP PL-CO3 (0,5 г). После встряхивания при комнатной температуре в течение 1 ч твердое вещество отфильтровали и промыли MeOH (5 мл).

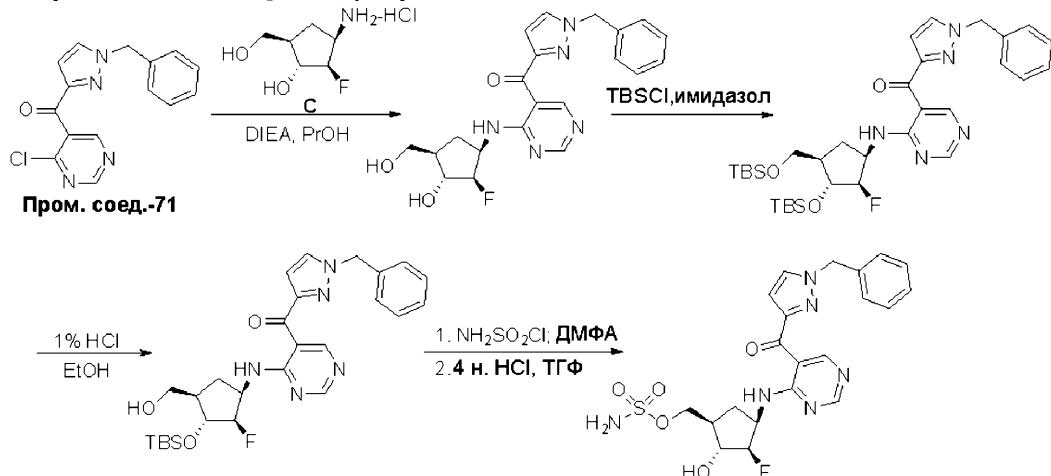
МеOH раствор концентрировали до твердого остатка, который очистили препаративной ВЭЖХ с получением $\{(1R,2S,4R)-4-[(3\{[1-(3-хлор-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил]пиридин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил\}метилсульфамата$ (7 мг, 15%).

ЖХМС (FA): $m/z=524,4$ ($M+H$).

Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя на стадии 4 из указанных исходных соединений.

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-78	ЖХМС (FA): $m/z = 540,4$ ($M+H$).
	I-263	ЖХМС (FA): $m/z = 558,4$ ($M+H$).
	I-174	ЖХМС (FA): $m/z = 574,4$ ($M+H$).
	I-223	ЖХМС (FA): $m/z = 550,4$ ($M+H$).
	I-246	ЖХМС (FA): $m/z = 538,4$ ($M+H$).
	I-18	ЖХМС (FA): $m/z = 556,9$ ($M+H$).
	I-262	ЖХМС (FA): $m/z = 540$ ($M+H$).

Пример 71. $[(1R,2R,3R,4R)-4-((5-[(1-Бензил-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино)-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат$ I-317



Стадия 1. (1-Бензил-1H-пиразол-3-ил)(4-[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино)пиrimидин-5-ил)метанон.

(1-Бензил-1H-пиразол-3-ил)(4-хлорпиrimидин-5-ил)метанон (0,30 г, 1,0 ммоль) и (1R,2R,3R,5R)-3-амино-2-фтор-5-(гидроксиметил)цикlopентанола гидрохлорид (C) (0,21 г, 1,11 ммоль) (описание синтеза см.: Biggadike, K. et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1988, 3, 549-554; Borthwick, A.D. et al. J. Med. Chem. 1990, 33, 179-186) взвесили в реакционный сосуд объемом 20 мл. К полученной смеси добавили 1-пропанол (14 мл) и DIEA (0,52 мл, 3,0 ммоль). Полученную смесь закрыли и перемешивали в сосуде при нагревании при 50°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали смесь. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением (1-бензил-1H-пиразол-3-ил)(4-[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино)пиrimидин-5-ил)метанона (0,38 г, 94%).

ЖХМС (FA): $m/z=412$ ($M+H$).

Стадия 2. (1-Бензил-1H-пиразол-3-ил)(4-[(1R,2R,3R,4R)-3-[(трет-бутил(диметил)силил]окси]-4-((трет-бутил(диметил)силил)окси)метил]-2-фторцикlopентил]амино)пиrimидин-5-ил)метанон.

К раствору (1-бензил-1H-пиразол-3-ил)(4-[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино)пиrimидин-5-ил)метанона (0,37 г, 0,90 ммоль) в ДМФА (14,8 мл) добавили имидазол (0,24 г, 3,6 ммоль), затем трет-бутилдиметилсилихлорид (0,34 г, 2,2 ммоль) при комнатной темпера-

туре и перемешивали смесь в течение 3 дней. Затем реакцию погасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагелевой колонке с получением (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}-2-фторцикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (0,53 г, 92%).

Стадия 3. (1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанон.

К раствору [A] (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}-2-фторцикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (0,50 г, 0,78 ммоль) в EtOH (51 мл) добавили 1% раствор HCl в EtOH (25,9 мл, 3,12 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный сосуд закрыли и поместили в холодильник (4°C) на 22 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃. К остатку добавили воду и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (0,29 г, 71%).

ЖХМС (FA): m/z=412 (M+H).

Стадия 4. [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-[(1-Бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат I-317.

К раствору (1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)(4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (0,28 г, 0,53 ммоль) в ДМФА (4,1 мл) добавили хлорсульфонамид (123 мг, 1,1 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 1 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ и разбавили водой. Смесь экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный промежуточный сульфамат растворили в ТГФ (11 мл) и добавили к этому раствору HCl (3,0 М в воде; 5,50 мл, 16,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ (30 ил) и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ с получением [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-[(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]-метилсульфамата (115 мг, 44%).

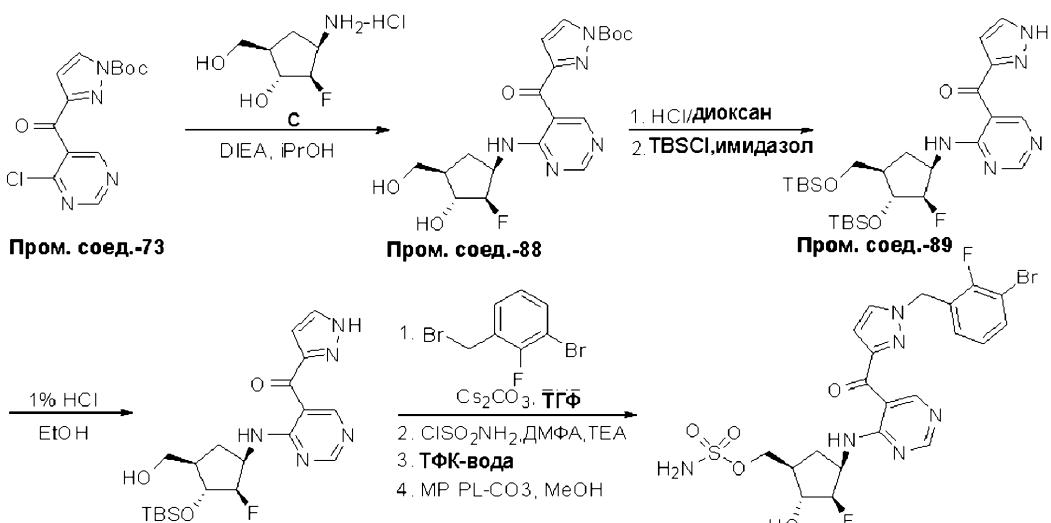
¹Н ЯМР (ДМСО) δ 9,56 (д, J=1,1 Гц, 1Н), 9,23 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,07 (дд, J=2,3, 1,2 Гц, 1Н), 7,50 (с, 2Н), 7,43-7,22 (м, 5Н), 6,93 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 5,57 (с, 1Н), 5,51 (с, 2Н), 4,93-4,70 (м, 2Н), 4,12 (дд, J=9,8, 6,0 Гц, 1Н), 4,03 (дд, J=9,8, 6,9 Гц, 1Н), 3,94 (дд, J=21,9, 4,7 Гц, 1Н), 2,41-2,28 (м, 1Н), 2,25-2,12 (м, 1Н), 1,47 (дд, J=22,4, 11,4 Гц, 1Н).

ЖХМС (FA): m/z=491,5 (M+H).

Соединения, перечисленные в представленной ниже таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанных исходных соединений: (синтез С, D и E в таблице описан в публикациях Biggadike, K. et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1988, 3, 549-554; Borthwick, A.D. et al. J. Med. Chem. 1990, 33, 179-186 соответственно)

Исходное соединение	Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
		I-342	ЖХМС (FA): $m/z = 471$ (M+H).
		I-227	ЖХМС (FA): $m/z = 491$ (M+H).
		I-203	ЖХМС (FA): $m/z = 509.4$ (M+H).
		I-242	ЖХМС (FA): $m/z = 524$ (M+H).
См. Пример 38; получили аналогично			
Промежуточному соединению 71			

Пример 72. ((1R,2R,3R,4R)-4-((5-(1-3-Бром-2-фторбензил)-1H-пиразол-3-карбонил)пириимидин-4-ил)амино)-3-фтор-2-гидроксицикlopентил)метилсульфамат I-177



Стадия 1. трет-Бутил-3-[(4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]-амино}пириимидин-5-ил)карбонил]-1H-пиразол-1-карбоксилат, промежуточное соединение 88.

трет-Бутил-3-[(4-хлорпириимидин-5-ил)карбонил]-1H-пиразол-1-карбоксилат (1,5 г, 4,9 ммоль) и (1R,2R,3R,5R)-3-амино-2-фтор-5-(гидроксиметил)цикlopентанола гидрохлорид (1,08 г, 5,83 ммоль) взвесили в реакционный сосуд с мешалкой. К полученной смеси добавили 2-пропанол (20 мл) и DIEA (3 мл, 17 ммоль). Полученную смесь закрыли и перемешивали в сосуде при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакционную смесь концентрировали с получением трет-бутил 3-[(4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пириимидин-5-ил)карбонил]-1H-пиразол-1-

карбоксилата (2,1 г, 100%).

ЖХМС (AA): m/z=422,5 (M+H).

Стадия 2. (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)(1Н-пиразол-3-ил)метанон, промежуточное соединение 89.

В круглодонную колбу добавили трет-бутил 3-[(4-{{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилат (0,47 г, 1,1 ммоль), ДХМ (6 мл) и HCl (4,0 М раствор в диоксане; 10 мл, 40 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и добавили имидазол (0,38 г, 5,6 ммоль), трет-бутилдиметилсилилхлорид (0,5 г, 3,3 ммоль) и ДХМ (10 мл). Затем смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Смесь отфильтровали и концентрировали фильтрат. Полученный остаток очистили на силикагеле с получением (4-{{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)(1Н-пиразол-3-ил)метанона (0,13 г, 20%).

ЖХМС (AA): m/z=550,7 (M+H).

Стадия 3. (4-{{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)(1Н-пиразол-3-ил)метанон.

К (4-{{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)(1Н-пиразол-3-ил)метанону (0,50 г, 0,73 ммоль) добавили 1% раствор HCl в EtOH (30 мл, 3,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный сосуд закрыли и поместили в холодильник (4°C) на 14 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃. К остатку добавили воду и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением (4-{{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)(1Н-пиразол-3-ил)метанона (0,20 г, 63%).

ЖХМС (FA): m/z=436 (M+H).

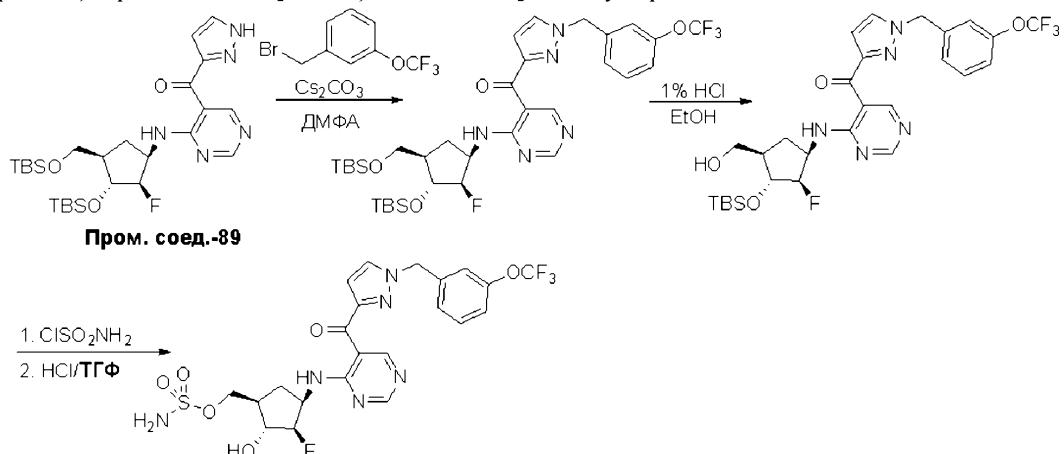
Стадия 4. ((1R,2R,3R,4R)-4-((5-(1-(3-Бром-2-фторбензил)-1Н-пиразол-3-карбонил)пиrimидин-4-ил)амино)-3-фтор-2-гидроксицикlopентил)метилсульфамат I-177 В 2-дражмовую пробирку, в которую предварительно взвесили 1-бром-3-(бромметил)-2-фторбензол (0,022 г, 0,080 ммоль), добавили (4-{{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)(1Н-пиразол-3-ил)метанон (0,028 г, 0,064 ммоль) в ДМФА (1,0 мл), затем карбонат цезия (0,084 г, 0,26 ммоль). Смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем добавили диметиламин (2,0 М в ТГФ; 0,016 мл, 0,032 ммоль), чтобы погасить избыток бензилбромида. Затем отфильтровали твердые вещества и промыли ДМФА (1 мл). К раствору фильтрата в 3-дражмовой пробирке добавили TEA (0,036 мл, 0,26 ммоль) и хлорсульфонамид (0,030 г, 0,26 ммоль). Раствор встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем в пробирку добавили EtOAc (5 мл) и воду (2 мл). После разделения фаз водный слой экстрагировали EtOAc (5 мл). Объединенные органические фазы концентрировали. К полученному остатку в пробирке объемом 20 мл добавили ТФК (1,8 мл) и воду (0,2 мл). После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч растворитель полностью выпарили. К полученному остатку добавили MeOH (5,0 мл) и MP PL-CO₃ (0,50 г). После встряхивания при комнатной температуре в течение 30 мин смолу отфильтровали и промыли MeOH (5 мл). Полученный раствор фильтрата затем концентрировали и очистили твердый остаток препаративной ВЭЖХ с получением ((1R,2R,3R,4R)-4-((5-(1-(3-бром-2-фторбензил)-1Н-пиразол-3-карбонил)пиrimидин-4-ил)амино)-3-фтор-2-гидроксицикlopентил)метилсульфамата (4 мг, 11%).

ЖХМС (FA): m/z=587,1 (M+H).

Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанных исходных соединений.

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-92	ЖХМС (FA): $m/z = 587,1$ ($M+H$).
	I-122	ЖХМС (FA): $m/z = 543,1$ ($M+H$).
	I-207	ЖХМС (FA): $m/z = 603,1$ ($M+H$).
	I-127	ЖХМС (FA): $m/z = 603,0$ ($M+H$).
	I-178	ЖХМС (FA): $m/z = 635,4$ ($M+H$).
	I-42	ЖХМС (FA): $m/z = 617,0$ ($M+H$).

Пример 73. [(1R,2R,3R,4R)-3-Фтор-2-гидрокси-4-{{[5-({1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат I-23



Стадия 1. (4-[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]-окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил){1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}метанон

В круглодонную колбу с мешалкой добавили (4-{{(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}-2-фторцикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил}(1Н-пиразол-3-ил)метанон (0,25 г, 0,46 ммоль), 3-(трифторметокси)бензилбромид (0,10 мл, 0,64 ммоль), карбонат цезия (0,74 г, 2,3 ммоль) и ТГФ (10 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь отфильтровали для удаления карбоната цезия и концентрировали фильтрат. Остаток очистили на силикагеле с получением (4-{{(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}-2-фторцикlopентил]амино}-пиrimидин-5-ил}{1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}метанона (0,29 г, 88%).

Стадия 2. $4\text{-}\{[1R,2R,3R,4R]\text{-}3\text{-}\{[\text{трет-Бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{-}2\text{-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил}\}\text{амино}\text{-}\{[\text{пиридин-5-ил}\}\text{-}1\text{-}\{[\text{трифторметокси}\text{)бензил}\}\text{-}1\text{H-пиразол-3-ил}\}\text{метанон}.$

К раствору $\{[(1R,2R,3R,4R)-3-[(\text{трет-бутил(диметил)силил})\text{окси}]-4-[(\text{трет-бутил(диметил)силил})\text{окси}]\text{метил}-2-\text{фторцикlopентил}]амин\}\text{пиrimидин-5-ил}\}$ $\{1-[3-(\text{трифторметокси})\text{бензил}]-1\text{H-пиразол-3-ил}\}$ метанона (0,28 г, 0,40 ммоль) в EtOH (9,6 мл) добавили 1% раствор HCl в EtOH (9,6 мл, 1,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный сосуд закрыли и поместили в холодильник (4°C) на 23 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃. К остатку добавили воду и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением $\{[(1R,2R,3R,4R)-3-[(\text{трет-бутил(диметил)силил})\text{окси}]-2-\text{фтор-4-(гидроксиметил})\text{цикlopентил}]амин\}\text{пиrimидин-5-ил}\}$ $\{1-[3-(\text{трифторметокси})\text{бензил}]-1\text{H-пиразол-3-ил}\}$ метанона (0,17 г, 71%).

ЖХМС (FA): $m/z=611$ ($M+H$).

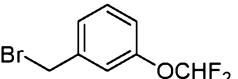
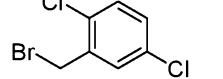
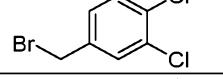
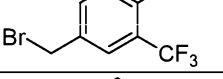
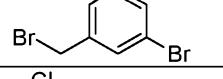
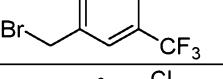
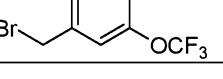
Стадия 3. [(1R,2R,3R,4R)-3-Фтор-2-гидрокси-4-{[5-({1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат I-23.

К раствору (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)-цикlopентил]амино}пиридин-5-ил){1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}метанона (0,17 г, 0,28 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавили хлорсульфонамид (60 мг, 0,52 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 1,25 ч. Добавили дополнительное количество хлорсульфонамида (15 мг, 0,13 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч. Затем реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и разбавили водой. Смесь экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный промежуточный сульфамат растворили в ТГФ (4,4 мл) и добавили к этому раствору HCl (3,0 М в воде; 2,6 мл, 7,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{[5-({1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамата (100 мг, 67%).

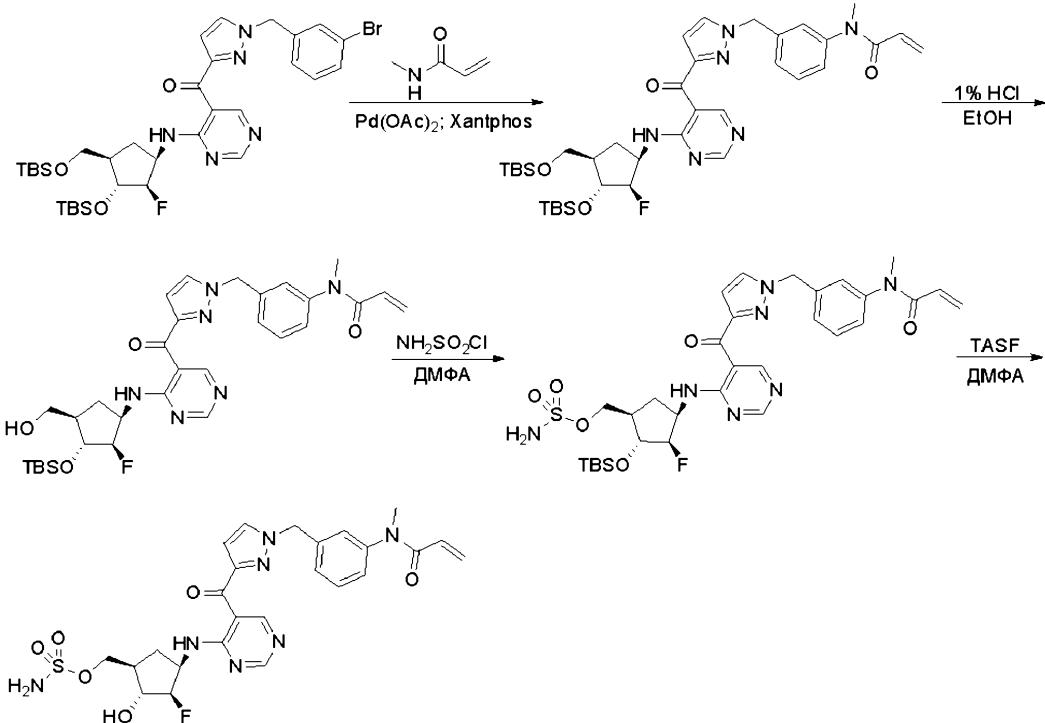
^1H ЯМР (ДМСО) δ 9,56 (с, 1Н), 9,24 (д, $J=7,5$ Гц, 1Н), 8,69 (с, 1Н), 8,13 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 7,59-7,39 (м, 3Н), 7,39-7,24 (м, 3Н), 6,96 (д, $J=2,4$ Гц, 1Н), 5,60 (с, 2Н), 5,56 (с, 1Н), 4,94-4,71 (м, 2Н), 4,13 (дд, $J=9,8, 6,0$ Гц, 1Н), 4,04 (дд, $J=9,5, 6,7$ Гц, 1Н), 4,02-3,87 (м, 1Н), 2,42-2,30 (м, 1Н), 2,27-2,05 (м, 1Н), 1,58-1,41 (м, 1Н).

ЖХМС (FA): $m/z=575,4$ ($\text{M}+\text{H}$).

Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанных исходных соединений.

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-303	ЖХМС (FA): $m/z = 557,3$ ($\text{M}+\text{H}$).
	I-307	ЖХМС (AA): $m/z = 559,5$ ($\text{M}+\text{H}$).
	I-311	ЖХМС (FA): $m/z = 559,5$ ($\text{M}+\text{H}$).
	I-156	ЖХМС (FA): $m/z = 593,6$ ($\text{M}+\text{H}$).
	I-15	ЖХМС (FA): $m/z = 571,0$ ($\text{M}+\text{H}$).
	I-181	ЖХМС (FA): $m/z = 514,3$ ($\text{M}+\text{H}$).
	I-218	ЖХМС (FA): $m/z = 609,6$ ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 74. [(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(1-{3-[Акрилоил(метил)амино]бензил}-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат I-116



Стадия 1. N-[3-({3-[(4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}-2-фторцикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-ил}метил)фенил]-N-метилакриламид.

Раствор [1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}-2-фторцикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (400 мг, 0,56 ммоль; см. пример 73, где описан аналогичный синтез) в 1,4-диоксане (17 мл) дегазировали барботированием аргона. Добавили N-метилакриламид (142 мг, 1,7 ммоль) и карбонат цезия (540 мг, 1,7 ммоль) и перемешивали смесь в атмосфере аргона. Отдельно получили раствор 4,5-бис-(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (29,0 мг, 0,050 ммоль) и трис-(дibenзилиденацетон)дипалладия (0) (15,3 мг, 0,017 ммоль) в 1,4-диоксане (5,7 мл). Полученный раствор дегазировали барботированием аргона, а затем нагрели до 60°C. Затем его добавили к полученному выше раствору и нагревали полученную смесь при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь оставили остыивать, отфильтровали через целин и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением N-[3-({3-[(4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}-2-фторцикlopентил]амино}-пиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-ил}метил)фенил]-N-метилакриламида (320 мг, 80%).

ЖХМС (FA): m/z=723,3 (M+H).

Стадия 2. N-[3-({3-[(4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-ил}метил)фенил]-N-метилакриламид.

Раствор HCl (0,10 M) раствор в EtOH; 1,0 мл, 0,10 ммоль) добавили к N-[3-({3-[(4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}-2-фторцикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-ил}метил)фенил]-N-метилакриламиду (90,0 мг, 0,124 ммоль) и перемешивали раствор в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃. К остатку добавили воду и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушали над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением N-[3-({3-[(4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-ил}метил)фенил]-N-метилакриламида (49 мг, 65%).

ЖХМС (FA): m/z=609,2 (M+H).

Стадия 3. [(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(1-{3-[Акрилоил(метил)амино]бензил}-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-фторцикlopентил}-метилсульфамат.

К раствору N-[3-({3-[(4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-ил}метил)фенил]-N-метилакриламида (100 мг, 0,16 ммоль) и TEA (0,10 мл, 0,72 ммоль) в DMFA (2 мл) добавили хлорсуль-

фонамид (57 мг, 0,49 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 3 ч. Затем реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и разбавили водой. Смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушали над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением $[(1\text{R},2\text{R},3\text{R},4\text{R})\text{-4-}\{5\text{-[(1-3-акрилоил(метил)амино]бензил}\text{-1H-пиразол-3-ил}]\text{карбонил}]\text{пирамидин-4-ил}\text{амино}\text{-2-}\{[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{-3-фторцикlopентил}\text{метилсульфамата}$ (63 мг, 56%).

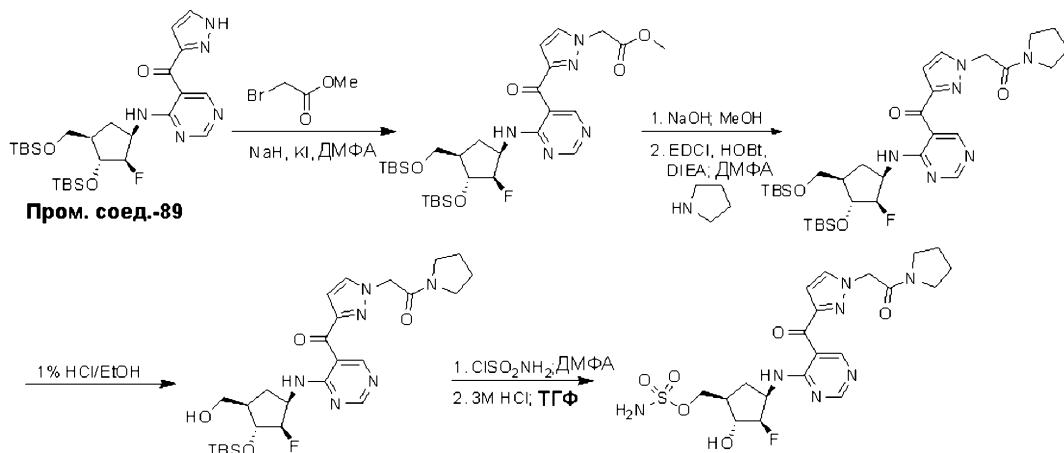
ЖХМС (FA): $m/z=689,3$ (M^+H).

Стадия 4. $[(1\text{R},2\text{R},3\text{R},4\text{R})\text{-4-}\{5\text{-[(1-3-акрилоил(метил)амино]бензил}\text{-1H-пиразол-3-ил}]\text{карбонил}]\text{пирамидин-4-ил}\text{амино}\text{-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}\text{метилсульфамат}$ I-116 TASF (24 мг, 0,087 ммоль) добавили к раствору $[(1\text{R},2\text{R},3\text{R},4\text{R})\text{-4-}\{5\text{-[(1-3-акрилоил(метил)амино]бензил}\text{-1H-пиразол-3-ил}]\text{карбонил}]\text{пирамидин-4-ил}\text{амино}\text{-2-}\{[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{-3-фторцикlopентил}\text{метилсульфамата}$ (30 мг, 0,044 ммоль) в ДМФА (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили EtOAc и промыли водой. Органический слой высушали над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ с получением $[(1\text{R},2\text{R},3\text{R},4\text{R})\text{-4-}\{5\text{-[(1-3-акрилоил(метил)амино]бензил}\text{-1H-пиразол-3-ил}]\text{карбонил}]\text{пирамидин-4-ил}\text{амино}\text{-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}\text{метилсульфамата}$ (21 мг, 84%).

$^1\text{H ЯМР}$ (ДМСО) δ 9,56 (с, 1H), 9,23 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,52 (с, 2H), 7,47-7,34 (м, 3H), 7,28 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 6,60 (с, 1H), 6,56 (с, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,97-4,69 (м, 2H), 4,16-4,08 (м, 1H), 4,08-4,00 (м, 1H), 3,94 (м, 1H), 2,70 (с, 3H), 2,41-2,29 (м, 1H), 2,25-2,12 (м, 1H), 1,55-1,39 (м, 1H).

ЖХМС (FA): $m/z=574,3$ (M^+H).

Пример 75. $[(1\text{R},2\text{R},3\text{R},4\text{R})\text{-3-Фтор-2-гидрокси-4-}\{5\text{-[(1-2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил]-1H-пиразол-3-ил}]\text{карбонил}]\text{пирамидин-4-ил}\text{амино}\text{-цикlopентил}\text{метилсульфамат}$ I-19



Стадия 1. Метил $\{3\text{-[(4-}\{[(1\text{R},2\text{R},3\text{R},4\text{R})\text{-3-}\{[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{-4-}\{[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{метил}\}\text{-2-фторцикlopентил}\text{амино}\}\text{пирамидин-5-ил}]\text{карбонил}\}\text{-1H-пиразол-1-ил}\}$ ацетат.

Гидрид натрия (60% в минеральном масле; 0,038 г, 0,94 ммоль) добавили к раствору $\{4\text{-}\{[(1\text{R},2\text{R},3\text{R},4\text{R})\text{-3-}\{[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{-4-}\{[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{метил}\}\text{-2-фторцикlopентил}\text{амино}\}\text{пирамидин-5-ил}\}$ (1H-пиразол-3-ил)метанона (0,35 г, 0,63 ммоль) в ДМФА (13 мл) при 0°C. Суспензию перемешивали при указанной температуре в течение 1 ч. Добавили йодид калия (0,11 г, 0,69 ммоль), затем раствор метилбромацетата (0,15 мл, 1,6 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. К реакционной смеси добавили насыщенный раствор NaHCO_3 и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушали над сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением метил $\{3\text{-[(4-}\{[(1\text{R},2\text{R},3\text{R},4\text{R})\text{-3-}\{[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{-4-}\{[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{метил}\}\text{-2-фторцикlopентил}\text{амино}\}\text{пирамидин-5-ил}]\text{карбонил}\}\text{-1H-пиразол-1-ил}\}$ ацетата (0,39 г, 99%).

ЖХМС (FA): $m/z=622,5$ (M^+H).

Стадия 2. $2\text{-}\{3\text{-[(4-}\{[(1\text{R},2\text{R},3\text{R},4\text{R})\text{-3-}\{[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{-4-}\{[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{метил}\}\text{-2-фторцикlopентил}\text{амино}\}\text{пирамидин-5-ил}]\text{карбонил}\}\text{-1H-пиразол-1-ил}\}\text{-1-(пирролидин-1-ил)этанон}$.

Смесь $\{3\text{-[(4-}\{[(1\text{R},2\text{R},3\text{R},4\text{R})\text{-3-}\{[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{-4-}\{[\text{трет-бутил(диметил)силил}]\text{окси}\}\text{метил}\}\text{-2-фторцикlopентил}\text{амино}\}\text{пирамидин-5-ил}]\text{карбонил}\}\text{-1H-пиразол-1-ил}\}$ ацетата (0,39 г, 0,62 ммоль) и гидроксида натрия (0,5 г, 12,4 ммоль) перемешивали в метаноле (10 мл) при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь концентрировали для удаления растворителя, затем разбавили водой. Смесь экстрагировали EtOAc , промыли насыщенным солевым раствором, высушали над

сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали с получением промежуточной карбоновой кислоты (0,18 г, 47%), которую растворили в ДМФА (2,0 мл). К полученному раствору добавили N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорид (42 мг, 0,22 ммоль), 1-гидроксибензотриазол (29 мг, 0,22 ммоль), пирролидин (0,02 мл, 0,3 ммоль) и DIEA (0,04 мл, 0,2 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 24 ч. К реакционной смеси добавили насыщенный раствор NaHCO_3 и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом магния, отфильтровали и концентрировали с получением 2-{3-[(4-[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}-пирамидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-ил}-1-(пирролидин-1-ил)этанона (58 мг, 61%).

ЖХМС (FA): $m/z=661,6$ (M^+).

Стадия 3. 2-{3-[(4-[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)-цикlopентил]амино}-пирамидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-ил}-1-(пирролидин-1-ил)этанон.

К раствору 2-{3-[(4-[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}-пирамидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-ил}-1-(пирролидин-1-ил)этанона (50 мг, 0,076 ммоль) в EtOH (1,8 мл) добавили 1% раствор HCl в EtOH (3,3 мл, 0,40 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный сосуд закрыли и оставили стоять в холодильнике (4°C) в течение 15 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 . К остатку добавили воду и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением 2-{3-[(4-[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}-пирамидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-ил}-1-(пирролидин-1-ил)этанона (53 мг, 100%).

ЖХМС (FA): $m/z=547,5$ (M^+).

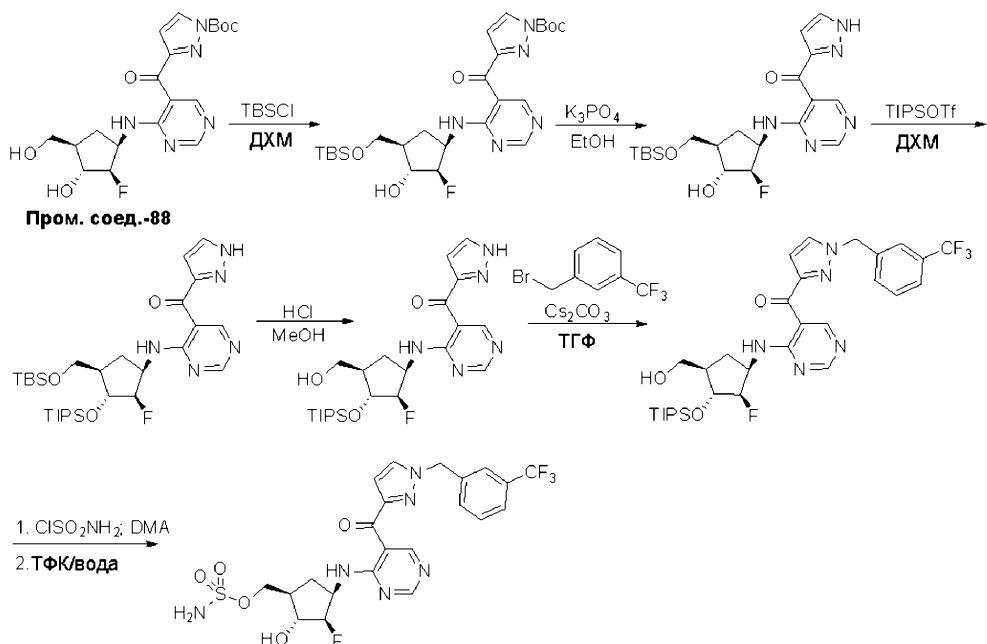
Стадия 4. [(1R,2R,3R,4R)-3-Фтор-2-гидрокси-4-{[5-({1-[2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пирамидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат I-19.

К раствору 2-{3-[(4-[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}-пирамидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-ил}-1-(пирролидин-1-ил)этанона (53 мг, 0,097 ммоль) и TEA (0,040 мл, 0,29 ммоль) в ДМФА (0,7 мл) добавили хлорсульфонамид (34 мг, 0,29 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 1 ч. К раствору добавили HCl (3,0 М в воде; 1,3 мл, 3,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ с получением [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{[5-({1-[2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пирамидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамата (4 мг, 7%).

^1H ЯМР (ДМСО) δ 9,60 (с, 1H), 9,26 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,50 (с, 2H), 6,92 (с, 1H), 5,57 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,96-4,86 (м, 1H), 4,80-4,75 (м, 1H), 4,15-4,10 (м, 1H), 4,06-4,01 (м, 1H), 3,57 (с, 4H), 3,52 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 2,42-2,28 (м, 2H), 1,96-1,88 (м, 2H), 1,85-1,75 (м, 2H).

ЖХМС (FA): $m/z=512,3$ (M^+).

Пример 76. [(1R,2R,3R,4R)-3-Фтор-2-гидрокси-4-{{5-({1-[3-(трифторметил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат I-102



Стадия 1. трет-Бутил-[3-[(4-{{[(1R,2R,3R,4R)-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фтор-3-гидроксицикlopентил]амино}пиридин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилат.

Раствор трет-бутил 3-[(4-{{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилата (0,57 г, 1,4 ммоль) и 1Н-имидазола (0,277 г, 4,07 ммоль) в ДХМ (25 мл) охладили на бане изо льда и воды. Добавили трет-бутилдиметилсилилхлорид (0,23 г, 1,5 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 ч. Затем реакцию погасили добавлением воды (350 мл) и экстрагировали смесь ДХМ (2×). Объединенные органические слои концентрировали и очистили неочищенный продукт на силикагеле с получением [трет-бутил 3-[(4-{{[(1R,2R,3R,4R)-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фтор-3-гидроксицикlopентил]амино}пиридин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилата] (0,58 г, 72%).

ЖХМС (AA): m/z=536 (M+H).

Стадия 2. (4-{{[(1R,2R,3R,4R)-4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фтор-3-гидроксицикlopентил]амино}пиридин-5-ил)(1Н-пиразол-3-ил)метанон.

трет-Бутил-3-[(4-{{[(1R,2R,3R,4R)-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фтор-3-гидроксицикlopентил]амино}пиридин-5-ил)карбонил]-1Н-пиразол-1-карбоксилат (0,58 г, 1,08 ммоль) растворили в метаноле (20 мл) и добавили раствор фосфата калия (0,23 г, 1,08 ммоль) в воде (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционный растворитель выпарили и добавили к остатку ДХМ (100 мл). Полученный раствор промыли водой (2×) и концентрировали органический слой с получением (4-{{[(1R,2R,3R,4R)-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фтор-3-гидроксицикlopентил]амино}пиридин-5-ил)(1Н-пиразол-3-ил)метанона (0,47 г, 100%).

ЖХМС (AA): m/z=436 (M+H).

Стадия 3. [4-{{[(1R,2R,3R,4R)-4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фтор-3-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил]амино}пиридин-5-ил](1Н-пиразол-3-ил)метанон.

(4-{{[(1R,2R,3R,4R)-4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фтор-3-гидроксицикlopентил]амино}пиридин-5-ил)(1Н-пиразол-3-ил)метанон (0,86 г, 2,0 ммоль) и 2,6-лутидин (0,64 г, 5,9 ммоль) растворили в ДХМ (30 мл) и к полученному раствору добавили триизопропилсилилтрифлат (0,91 г, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и очистили полученный остаток на силикагеле с получением [4-{{[(1R,2R,3R,4R)-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фтор-3-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил]амино}пиридин-5-ил](1Н-пиразол-3-ил)метанона (0,92 г, 79%).

ЖХМС (AA): m/z=592 (M+H).

Стадия 4. [4-{{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-4-(гидроксиметил)-3-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил]амино}пиридин-5-ил](1Н-пиразол-3-ил)метанон.

[4-{{[(1R,2R,3R,4R)-4-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фтор-3-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил]амино}пиридин-5-ил](1Н-пиразол-3-ил)метанон (0,42 г, 0,71 ммоль) растворили в метаноле (20 мл) и добавили к полученному раствору HCl (0,05 M раствор в метаноле; 20 мл, 1,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали и растворили остаток в MeOH (20 мл). К полученному раствору добавили TEA (1 мл), а

затем удалили растворитель *in vacuo* и очистили полученный остаток на силикагеле с получением [4-((1R,2R,3R,4R)-2-фтор-4-(гидроксиметил)-3-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил]амино)-пиrimидин-5-ил](1Н-пиразол-3-ил)метанона (0,22 г, 82%).

ЖХМС (AA): m/z =478,6 (M+H).

Стадия 5. {(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-4-[(5-((1-[3-(трифторметил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}метилсульфамат.

[4-((1R,2R,3R,4R)-2-Фтор-4-(гидроксиметил)-3-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил]амино)-пиrimидин-5-ил](1Н-пиразол-3-ил)метанон (0,051 г, 0,11 ммоль) растворили в ТГФ (50 мл) и к полученному раствору добавили карбонат цезия (0,11 г, 0,32 ммоль). Добавили 3-(трифторметил)бензилбромид (0,027 г, 0,11 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч при комнатной температуре. Твердые вещества удалили фильтрацией и добавили к фильтрату DMA (4 мл). Затем добавили хлорсульфонамид (0,037 г, 0,32 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакционную смесь концентрировали и очистили полученный остаток на силикагеле с получением {(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-4-[(5-((1-[3-(трифторметил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}метилсульфамата (0,058 г, 73%).

ЖХМС (AA): m/z =636 (M+H).

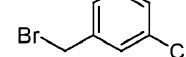
Стадия 6. [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-[(5-((1-[3-(трифторметил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил]метилсульфамат I-102.

{(1R,2R,3R,4R)-3-Фтор-4-[(5-((1-[3-(трифторметил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}метилсульфамат (0,058 г, 0,081 ммоль) растворили в растворе ТФК (3,6 мл) и воды (0,40 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Данные ТСХ и ЖХМС показали, что желаемая реакция не проходит. Затем добавили HCl (4,0 М в EtOH; 2,0 мл, 8,0 ммоль) и перемешивали полученный раствор в течение 1 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали и растворили полученный остаток в MeOH (5 мл) и DIEA (1 мл). Полученную смесь концентрировали и очистили препаративной ВЭЖХ с получением [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-[(5-((1-[3-(трифторметил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил]метилсульфамата (13 мг, 28%).

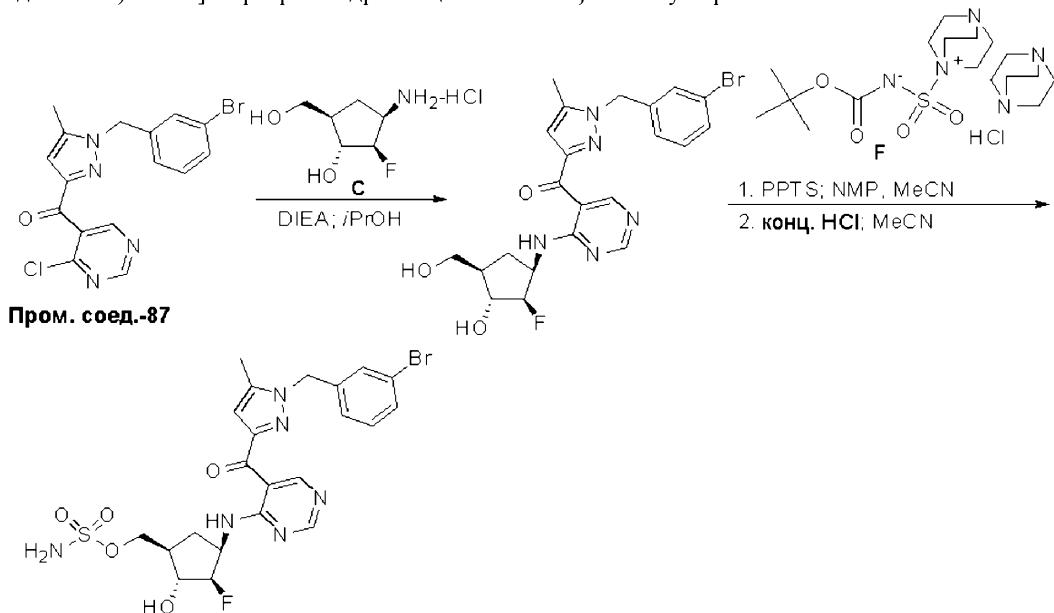
¹Н ЯМР (MeOD) δ 9,68 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,89 (д, J =2,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J =11,3 Гц, 2H), 7,60-7,53 (м, 2H), 7,00 (д, J =2,4 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 5,02-4,96 (м, 1H), 4,23 (дд, 2H), 4,12 (дд, 1H), 2,58-2,42 (м, 1H), 2,37-2,22 (м, 1H), 1,74-1,51 (м, 1H).

ЖХМС (AA): m/z =559,1 (M+H).

Соединение, указанное в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя на стадии 5 из указанного исходного соединения.

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-176	ЖХМС (FA): m/z = 525,1 (M+H).

Пример 77. {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-((1-3-Бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-186



Стадия 1. [1-(3-Бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанон.

[1-(3-Бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанон (0,54 г, 1,4 ммоль) и (1R,2R,3R,5R)-3-амино-2-фтор-5-(гидроксиметил)цикlopентанол·HCl (0,29 г, 1,6 ммоль) взвесили в реакционный сосуд. К полученной смеси добавили 2-пропанол (21 мл) и DIEA (0,7 мл, 4,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. Затем реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (0,20 г, 28%).

ЖХМС (FA): $m/z=506,4$ ($M+H$).

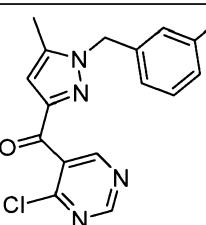
Стадия 2. {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[1-(3-Бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-186.

[1-(3-Бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил](4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанон (0,20 г, 0,39 ммоль) растворили в NMP (1,9 мл) и ацетонитриле (0,95 мл). К полученному раствору одной порцией добавили PPTS (98 мг, 0,39 ммоль), затем добавили (4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]окт-1-илсульфонил)(трет-бутоксикарбонил)-азанида-1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (1:1) гидрохлорид (F) (см.: Armitage, I. et al. Org. Lett. 2012, 14, 2626-2629) (0,43 г, 0,97 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре добавили дополнительное количество (4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]окт-1-илсульфонил)(трет-бутоксикарбонил)-азанида-1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (1:1) гидрохлорида (F) (80 мг, 0,18 ммоль) и продолжали перемешивать при комнатной температуре еще 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь погасили добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[1-(3-бромбензил)-5-метил-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамата (82 мг, 43%).

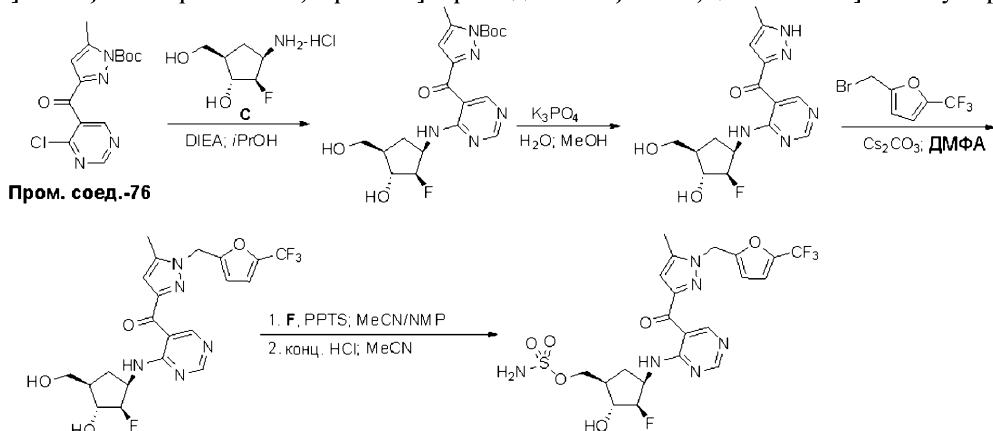
^1H ЯМР (ДМСО) δ 9,58 (с, 1H), 9,24 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,54-7,48 (м, 3H), 7,42 (с, 1H), 7,34 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,16-7,10 (м, 1H), 6,76 (с, 1H), 5,56 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 4,93-4,73 (м, 2H), 4,16-4,08 (м, 1H), 4,07-3,99 (м, 1H), 3,99-3,87 (м, 1H), 2,40-2,32 (м, 1H), 2,30 (с, 3H), 2,24-2,14 (м, 1H), 1,57-1,39 (м, 1H).

ЖХМС (FA): $m/z=585,2$ ($M+H$).

Соединение, указанное в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанного исходного соединения.

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
 См. Пример 63; получили по такому же способу, как Промежуточное соединение 87	I-294	ЖХМС (FA): $m/z = 631,3$ ($M+H$).

Пример 78. [(1R,2R,3R,4R)-3-Фтор-2-гидрокси-4-(5-[5-метил-1-{5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиридин-4-иламиноциклопентил]метилсульфамат I-197



Стадия 1. трет-Бутил-3-[(4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]-амино}пиридин-5-ил)карбонил]-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксилат.

трет-Бутил-3-[(4-хлорпиридин-5-ил)карбонил]-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксилат (0,31 г, 0,95 ммоль) и (1R,2R,3R,5R)-3-амино-2-фтор-5-(гидроксиметил)цикlopентанол-HCl (0,26 г, 1,4 ммоль) взвесили в реакционный сосуд. К полученной смеси добавили 2-пропанол (14 мл) и DIEA (0,5 мл, 2,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением трет-бутил-3-[(4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)карбонил]-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксилата (0,46 г, 100%).

ЖХМС (FA): m/z=436,5 (M+H).

Стадия 2. (4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-Фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}-пиридин-5-ил)(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанон.

К раствору трет-бутил-3-[(4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]-амино}пиридин-5-ил)карбонил]-5-метил-1Н-пиразол-1-карбоксилата (0,46 г, 1,1 ммоль) в EtOH (10 мл) добавили раствор фосфата калия (0,47 г, 2,2 ммоль) в воде (1,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали для удаления EtOH. К смеси добавили воду и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные экстракты высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. К полученному остатку добавили эфир, и образовалось белое твердое вещество. Белое твердое вещество отфильтровали и концентрировали фильтрат с получением (4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанона (0,35 г, 98%).

ЖХМС (FA): m/z=336,4 (M+H).

Стадия 3. (4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-Фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}-пиридин-5-ил)(5-метил-1-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-1Н-пиразол-3-ил)метанон.

(4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-Фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)(5-метил-1Н-пиразол-3-ил)метанон (0,35 г, 1,0 ммоль) растворили в DMFA (10 мл). К полученному раствору добавили карбонат цезия (0,67 г, 2,1 ммоль) и 2-(бромметил)-5-(трифторметил)фуран (0,28 г, 1,2 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию погасили добавлением воды. Полученную смесь затем экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением (4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)(5-метил-1-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-1Н-пиразол-3-ил)метанона (0,15 г, 29%).

ЖХМС (FA): m/z=485,5 (M+H).

Стадия 4. [(1R,2R,3R,4R)-3-Фтор-2-гидрокси-4-(5-[5-метил-1-{5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиридин-4-иламиноциклопентил]метилсульфамат I-197.

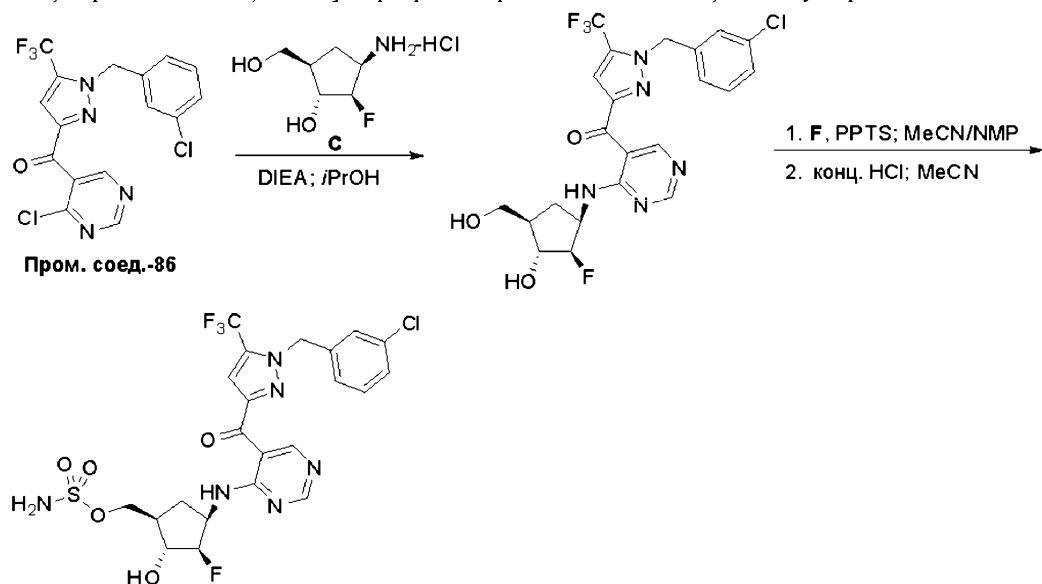
(4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-Фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)(5-метил-1-{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-1Н-пиразол-3-ил)метанон (0,14 г, 0,30 ммоль) растворили в NMP (2,0 мл) и ацетонитриле (1,0 мл). К полученному раствору одной порцией добавили PPTS (74 мг, 0,30 ммоль), затем добавили (4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]окт-1-илсульфонил)(трет-бутиксикарбонил)азанида-1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (1:1) гидрохлорид (F) (0,39 г, 0,89 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре добавили дополнительное количество (4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]окт-1-илсульфонил)(трет-бутиксикарбонил)азанида-1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (1:1) гидрохлорида (F) (60 мг, 0,14 ммоль) и продолжали перемешивать при комнатной температуре еще 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь погасили добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, от-

фильтровали и концентрировали. Затем неочищенный промежуточный Вос-защищенный сульфамат растворили в ацетонитриле (1,0 мл) при комнатной температуре. Добавили концентрированную HCl (0,50 мл, 6,0 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ в воде. После разбавления смеси водой ее экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушали над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили препаративной ВЭЖХ с получением [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-({5-[(5-метил-1-{{[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиридин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамата (50 мг, 27%).

¹Н ЯМР (ДМСО) δ 9,55 (с, 1H), 9,23 (д, J=7,3 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,50 (с, 2H), 7,23 (с, 1H), 6,74-6,67 (м, 2H), 5,61 (с, 2H), 5,56 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,92-4,71 (м, 2H), 4,16-4,07 (м, 1H), 4,07-3,99 (м, 1H), 3,99-3,88 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,38-2,30 (м, 1H), 2,25-2,14 (м, 1H), 1,54-1,43 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z=485,5 (M+H).

Пример 79. {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{[1-(3-Хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-316



Стадия 1. [1-(3-Хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил](4-{{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанон.

[1-(3-Хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанон (0,11 г, 0,27 ммоль) и (1R,2R,3R,5R)-3-амино-2-фтор-5-(гидроксиметил)цикlopентанола гидрохлорид (61 мг, 0,33 ммоль) взвесили в реакционный сосуд объемом 20 мл. К полученной смеси добавили 1-пропанол (3,3 мл) и DIEA (0,14 мл, 0,82 ммоль). Полученную смесь закрыли и перемешивали смесь в сосуде, нагревая при 35°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали смесь. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением [1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил](4-{{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанона (0,12 г, 85%).

ЖХМС (FA): m/z=514 (M+H).

Стадия 2. {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{[1-(3-Хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-316.

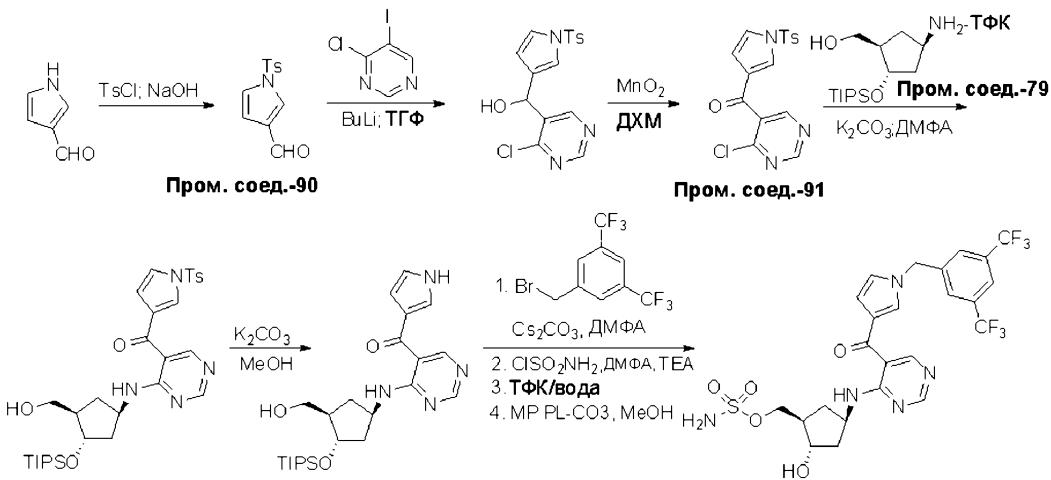
[1-(3-Хлорбензил)-5-(трифторметил)-1Н-пиразол-3-ил](4-{{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанон (0,12 г, 0,23 ммоль) растворили в NMP (1,1 мл) и ацетонитриле (0,57 мл). К полученному раствору одной порцией добавили PPTS (59 мг, 0,23 ммоль), затем добавили (4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]окт-1-илсульфонил)(трет-бутоксикарбонил)азанида-1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (1:1) гидрохлорид (F) (0,21 г, 0,47 ммоль). Через 1 ч добавили дополнительное количество (4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]окт-1-илсульфонил)(трет-бутоксикарбонил)азанида-1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (1:1) гидрохлорида (F) (40 мг, 0,09 ммоль) и продолжали перемешивать при комнатной температуре еще 2 ч. После завершения реакции смесь погасили добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушали над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением промежуточного Вос-защищенного сульфамата, который затем растворили в ацетонитриле (1,0 мл) при комнатной температуре. Добавили концентрированную HCl (0,50 мл, 6,0 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ в воде. После разбавления смеси водой ее экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушали над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищен-

ный продукт очистили препаративной ВЭЖХ с получением {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{1-[3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}-метилсульфамата (65 мг, 51%).

¹Н ЯМР (ДМСО) δ 9,45 (с, 1H), 9,18 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,49 (с, 2H), 7,44-7,37 (м, 2H), 7,34 (с, 1H), 7,20-7,08 (м, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,57 (с, 1H), 4,95-4,71 (м, 2H), 4,12 (дд, $J=9,7, 5,9$ Гц, 1H), 4,03 (дд, $J=9,7, 6,9$ Гц, 1H), 3,95 (дд, $J=22,1, 4,7$ Гц, 1H), 2,41-2,31 (м, 1H), 2,25-2,12 (м, 1H), 1,50 (дд, $J=22,5, 11,2$ Гц, 1H).

ЖХМС (FA): $m/z=593,5$ ($M+H$).

Пример 80. [(1R,2S,4R)-4-{{[5-{{1-[3,5-Бис(трифторметил)бензил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил)амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат I-168



Стадия 1. 1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-1H-пиррол-3-карбальдегид.

1H-Пиррол-3-карбальдегид (4,5 г, 47 ммоль) растворили в DХМ (400 мл) и охладили раствор до 0°C на ледяной бане. Добавили гидроксид натрия (2,3 г, 57 ммоль) и перемешивали смесь в течение 10 мин при 0°C. Реакционную смесь поддерживали в охлажденном состоянии и 2 порциями добавили п-толуолсульфонилхлорид (18,0 г, 95 ммоль) (с интервалом 10 мин). Реакционную смесь перемешивали при 0°C, а затем медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 19 ч. Затем реакционную смесь разбавили DХМ (100 мл) и промыли смесь водой (2×). Органический слой высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением 1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-пиррол-3-карбальдегида (10,4 г, 88%).

ЖХМС (FA): $m/z=250,1$ ($M+H$).

Стадия 2. (4-Хлорпиридин-5-ил){1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-пиррол-3-ил}метанол.

В высушенную на горелке круглодонную колбу с мешалкой добавили 4-хлор-5-йодпиридин (2,3 г, 9,5 ммоль), растворенный в ТГФ (20 мл). Колбу продули аргоном и охладили до -78°C. К полученному раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М в гексане; 7,9 мл, 19,8 ммоль) при -78°C и перемешивали смесь в течение 30 мин. К полученной смеси по каплям добавили 1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-пиррол-3-карбальдегид (2,15 г, 8,6 ммоль), растворенный в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 3 ч. Реакцию погасили насыщенным раствором NH₄Cl, а затем экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением (4-хлорпиридин-5-ил){1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-пиррол-3-ил}метанола (2,2 г, 69%).

ЖХМС (FA): $m/z=364,0$ ($M+H$).

Стадия 3. (4-Хлорпиридин-5-ил){1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-пиррол-3-ил}метанон.

К раствору (4-хлорпиридин-5-ил){1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-пиррол-3-ил}метанола (2,2 г, 6,0 ммоль) в DХМ (60 мл) добавили оксид марганца(IV) (5,2 г, 60 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 19 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровали через слой целиита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество DХМ. Затем фильтрат концентрировали *in vacuo* и очистили остаток на силикагеле с получением (4-хлорпиридин-5-ил){1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-пиррол-3-ил}метанона (2,1 г, 97%).

ЖХМС (FA): $m/z=362,0$ ($M+H$).

Стадия 4. [4-({(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}-амино)пиридин-5-ил{1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-пиррол-3-ил}метанон.

В круглодонную колбу добавили трет-бутил-{{(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}карбамат (0,75 г, 1,9 ммоль), DХМ (2 мл) и ТФК (2,0 мл, 26 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и выполнили азеотропную перегонку с толуолом (3×) для удаления воды. Затем неочи-

щенный материал высушили под высоким вакуумом, растворили в ДМФА (3 мл) и добавили к раствору (4-хлорпиримидин-5-ил){1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (0,59 г, 1,6 ммоль) в ДМФА (8 мл). В реакционный сосуд добавили карбонат калия (0,67 г, 4,9 ммоль) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем реакцию погасили добавлением воды и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением [4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиридин-5-ил]{1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (0,80 г, 81%).

ЖХМС (FA): m/z=613,2 (M+H).

Стадия 5. [4-((1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}-амино)пиридин-5-ил]{1Н-пиррол-3-ил}метанон.

В круглодонную колбу с мешалкой добавили [4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиридин-5-ил]{1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон (0,80 г, 1,3 ммоль), метанол (20 мл) и карбонат калия (0,54 г, 3,9 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем реакцию погасили добавлением воды и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением [4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиридин-5-ил]{1Н-пиррол-3-ил}метанона (0,38 г, 64%).

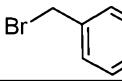
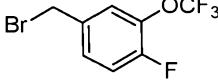
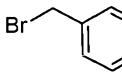
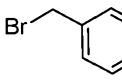
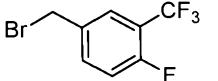
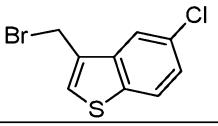
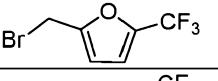
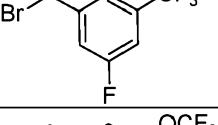
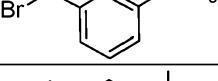
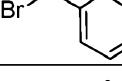
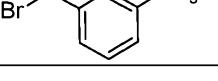
ЖХМС (FA): m/z=459,2 (M+H).

Стадия 6. [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[3,5-Бис(трифторметил)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)-пиридин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат I-168.

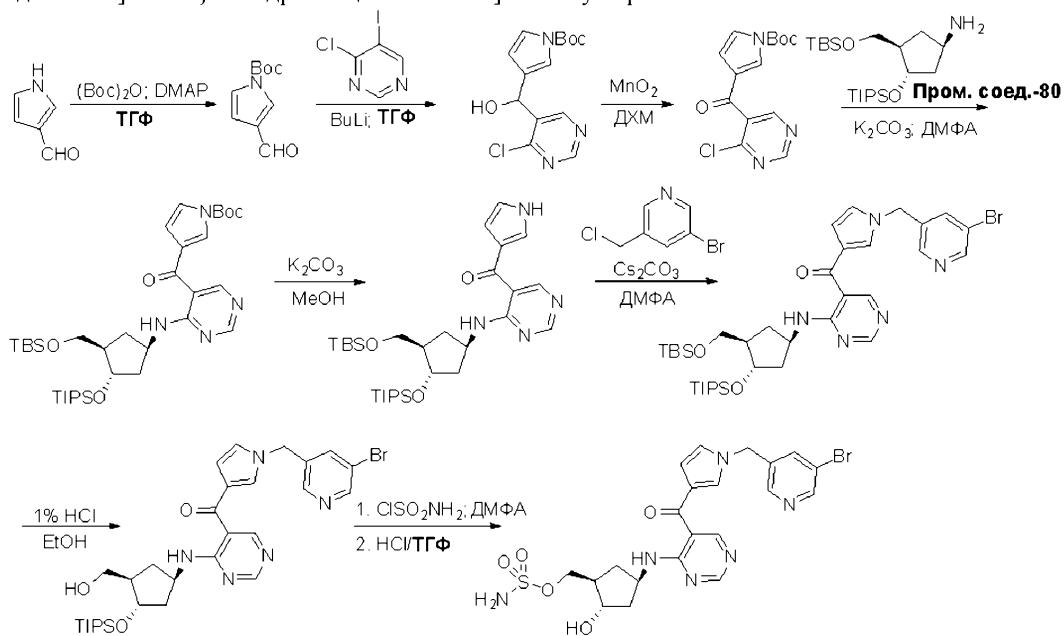
В 3-дражмовую пробирку с 1-(бромметил)-3,5-бис-(трифторметил)бензолом (0,025 г, 0,082 ммоль) добавили [4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиридин-5-ил]{1Н-пиррол-3-ил}метанон (0,029 г, 0,063 ммоль) в ДМФА (1,0 мл), затем карбонат цезия (0,082 г, 0,25 ммоль). Смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердый Cs_2CO_3 отфильтровали и промыли ДМФА (1 мл). К объединенному прозрачному ДМФА раствору добавили хлорсульфонамид (0,0292 г, 0,253 ммоль). Раствор встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавили насыщенный раствор NaHCO_3 (2 мл) и EtOAc (5 мл). После разделения водный слой экстрагировали EtOAc (5 мл). Затем объединенные органические фазы концентрировали. К полученному твердому веществу в пробирке объемом 20 мл добавили ТФК (2,0 мл) и воду (0,2 мл) и затем встряхивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем растворитель выпарили и добавили к полученному остатку MeOH (3,0 мл) и смолу MP PL-CO3. После встряхивания при комнатной температуре в течение 30 мин смолу отфильтровали и промыли MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали и очистили остаток препаративной ВЭЖХ с получением [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[3,5-бис-(трифторметил)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамата (3 мг, 8%).

ЖХМС (FA): m/z=608,4 (M+H).

Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя на стадии 6 из указанных классов исходных соединений.

Исходное соединение	№ или название соединения	Данные ЖХМС
	I-333	ЖХМС (FA): $m/z = 540$ (M+H).
	I-211	ЖХМС (FA): $m/z = 574,4$ (M+H).
	I-43	ЖХМС (FA): $m/z = 584,3$ (M+H).
	I-279	ЖХМС (FA): $m/z = 568,3$ (M+H).
	I-21	ЖХМС (FA): $m/z = 558,3$ (M+H).
	I-341	ЖХМС (FA): $m/z = 562,4$ (M+H).
	I-274	ЖХМС (FA): $m/z = 530,8$ (M+H).
	I-213	ЖХМС (FA): $m/z = 558,4$ (M+H).
	I-271	ЖХМС (FA): $m/z = 556,3$ (M+H).
	I-68	ЖХМС (FA): $m/z = 598,3$ (M+H).
	I-129	ЖХМС (FA): $m/z = 540,3$ (M+H).

Пример 81. [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(5-Бромпиридин-3-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)-пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат I-299



Стадия 1. трет-Бутил-3-формил-1Н-пиррол-1-карбоксилат.

DMAP (0,36 г, 2,9 ммоль) добавили к раствору 1Н-пиррол-3-карбальдегида (2,8 г, 29 ммоль) и дитрет-бутилдикарбоната (6,8 г, 31 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и очистили остаток на силикагеле с получением трет-бутил-3-формил-1Н-пиррол-1-карбоксилата (5,4 г, 94%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z = 196$ ($M+H$).

Стадия 2. трет-Бутил-3-[(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-1Н-пиррол-1-карбоксилат.

В круглодонную колбу с мешалкой добавили 4-хлор-5-йодпиримидин (3,7 г, 15,4 ммоль), растворенный в ТГФ (60 мл). Колбу продули аргоном и охладили до -78°C . К полученному раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М в гексане, 11,3 мл, 28,2 ммоль) при -78°C и перемешивали смесь в течение 30 мин. К полученной смеси по каплям добавили трет-бутил-3-формил-1Н-пиррол-1-карбоксилат (2,50 г, 12,8 ммоль), растворенный в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакцию погасили насыщенным раствором NH_4Cl , а затем экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением трет-бутил-3-[(4-хлорпиримидин-5-ил)(гидрокси)метил]-1Н-пиррол-1-карбоксилата (2,98 г, 75%).

ЖХМС (FA): $m/z = 310$ ($M+H$).

Стадия 3. трет-Бутил-3-[(4-хлорпиримидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиррол-1-карбоксилат.

К раствору 3-[(4-хлорпиримидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиррол-1-карбоксилата (3,0 г, 9,6 ммоль) в ДХМ (90 мл) добавили оксид марганца(IV) (8,34 г, 96 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 19 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровали через слой целита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество ДХМ. Затем фильтрат концентрировали *in vacuo* и очистили остаток на силикагеле с получением трет-бутил-3-[(4-хлорпиримидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиррол-1-карбоксилата (2,6 г, 88%).

ЖХМС (FA): $m/z = 308$ ($M+H$).

Стадия 4. трет-Бутил-3-{{4-((1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино}пиrimидин-5-ил]карбонил]-1Н-пиррол-1-карбоксилат.

(1R,3R,4S)-3-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил}-4-[(триизопропилсилил)окси]-цикlopентанамин (3,8 г, 9,4 ммоль) и трет-бутил-3-[(4-хлорпиримидин-5-ил)карбонил]-1Н-пиррол-1-карбоксилат (2,5 г, 8,2 ммоль) взвесили в круглодонную колбу с мешалкой. Смесь растворили в ДМФА (40 мл). В реакционный сосуд добавили карбонат калия (3,4 г, 25 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение ночи. Затем реакцию погасили добавлением воды и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением трет-бутил-3-{{4-((1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино}пиrimидин-5-ил]карбонил]-1Н-пиррол-1-карбоксилата (4,3 г, 78%).

ЖХМС (FA): $m/z = 674$ ($M+H$).

Стадия 5. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]-1Н-пиррол-3-ил]метанон.

трет-Бутил-3-{{4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]карбонил}-1Н-пиррол-1-карбоксилат (4,14 г, 6,15 ммоль) растворили в метаноле (20 мл). В реакционный сосуд добавили карбонат калия (2,1 г, 15,4 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию погасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]-1Н-пиррол-3-ил]метанона (3,07 г, 87,0%).

ЖХМС (FA): $m/z=574$ ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 6. {1-[(5-Бромпиридин-3-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанон.

[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]-1Н-пиррол-3-ил]метанон (160 мг, 0,28 ммоль) растворили в ДМФА (6 мл) и добавили карбонат цезия (0,27 г, 0,84 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и добавили 3-бром-5-(хлорметил)пиридин-HCl (108 мг, 0,44 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем погасили водным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 и отфильтровали. Остаток очистили на силикагеле с получением {1-[(5-бромпиридин-3-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (177 мг, 85%) в виде желтого смолистого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=745$ ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 7. {1-[(5-Бромпиридин-3-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанон.

К раствору {1-[(5-бромпиридин-3-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}[4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (165 мг, 0,22 ммоль) в EtOH (2,3 мл) добавили 1% раствор HCl в EtOH (2,3 мл, 0,28 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный сосуд закрыли и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 . К остатку добавили воду и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением {1-[(5-бромпиридин-3-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (121 мг, 87%).

ЖХМС (FA): $m/z=631$ ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 8. [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(5-Бромпиридин-3-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)-пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат I-299.

К раствору {1-[(5-бромпиридин-3-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (120 мг, 0,19 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавили хлорсульфонамид (66 мг, 0,57 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 30 мин. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и разбавили водой. Смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением промежуточного сульфамата [90 мг, 67%; ЖХМС (FA): $m/z=709$ ($\text{M}+\text{H}$)], который растворили в ТГФ (1,7 мл) и добавили к этому раствору HCl (4,0 М в воде; 1,7 мл, 6,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ с получением [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(5-бромпиридин-3-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)-пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамата (70 мг, 87%).

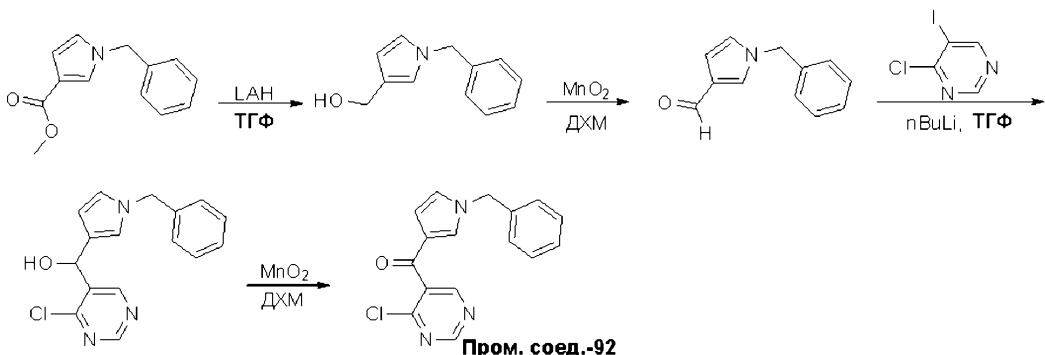
^1H ЯМР (MeOD) δ 8,70 (с, 1H), 8,61 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,44 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,89 (т, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,56 (т, $J=1,9$ Гц, 1H), 6,95 (дд, $J=3,0, 2,1$ Гц, 1H), 6,65 (дд, $J=3,0, 1,7$ Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,83-4,69 (м, 1H), 4,26-4,12 (м, 3H), 2,58-2,43 (м, 1H), 2,32-2,20 (м, 1H), 2,20-2,07 (м, 1H), 1,95-1,82 (м, 1H), 1,47-1,34 (м, 1H).

ЖХМС (FA): $m/z=551,3$ ($\text{M}+\text{H}$).

Соединения, перечисленные в таблице, были получены по такому же способу, который описан выше, исходя из перечисленных исходных соединений, использованных на стадии 6. I-339 получили в виде смеси диастереомеров (транс-цикlopропил).

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-340	ЖХМС (FA): $m/z = 434,4$ ($M+H$).
	I-339	ЖХМС (FA): $m/z = 512,5$ ($M+H$).
Промежуточное соединение 6		
	I-45	ЖХМС (FA): $m/z = 544,4$ ($M+H$).
Промежуточное соединение 33		
	I-291	ЖХМС (FA): $m/z = 422,3$ ($M+H$).
	I-330	ЖХМС (FA): $m/z = 420,4$ ($M+H$).
	I-306	ЖХМС (FA): $m/z = 544,4$ ($M+H$).
Промежуточное соединение 34		
	I-73	ЖХМС (FA): $m/z = 547,4$ ($M+H$).
Ito, M. et al., публикация заявки PCT WO 2007/145349		
	I-255	ЖХМС (FA): $m/z = 599,8$ ($M+H$).

Пример 82. (1-Бензил-1Н-пиррол-3-ил)(4-хлорпиrimидин-5-ил)метанон, промежуточное соединение 92



Стадия 1. (1-Бензил-1Н-пиррол-3-ил)метанол.

Раствор алюмогидрида лития (0,66 г, 17 ммоль) в ТГФ (100 мл) перемешивали при 0°C. По каплям добавили раствор этилового эфира 1-бензилпиррол-3-карбоновой кислоты (2,0 г, 8,7 ммоль) в ТГФ (10 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч. Добавили дополнительное количество алюмогидрида лития (0,75 г, 20 ммоль) и продолжали перемешивать реакционную смесь при 50°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охладили до 0°C и добавили декагидрат сульфата натрия (8 г) и перемешивали смесь в течение 16 ч. Добавили EtOAc и отфильтровали смесь через слой целита, затем промыли дополнительным количеством EtOAc. Фильтрат концентрировали и очистили неочищенный остаток на силикагеле с получением (1-бензил-1Н-пиррол-3-ил)метанола (1,4 г, 88%).

ЖХМС (FA): $m/z=188,4$ ($M+H$).

Стадия 2. 1-Бензил-1Н-пиррол-3-карбальдегид.

К раствору (1-бензил-1Н-пиррол-3-ил)метанола (1,4 г, 7,7 ммоль) добавили оксид марганца(IV) (6,7 г, 77 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 19 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровали через слой целита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество ДХМ. Затем фильтрат концентрировали *in vacuo* и очистили остаток на силикагеле с получением 1-бензил-1Н-пиррол-3-карбальдегида (1,2 г, 83%).

ЖХМС (AA): $m/z=186,1$ ($M+H$).

Стадия 3. (1-Бензил-1Н-пиррол-3-ил)(4-хлорпиrimидин-5-ил)метанол.

В высушенную на горелке круглодонную колбу с мешалкой добавили 4-хлор-5-йодпиrimидин (1,4 г, 5,8 ммоль), растворенный в ТГФ (40 мл). Колбу продули аргоном и охладили до -78°C. К получен-

ному раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М в гексане; 4,6 мл, 11,5 ммоль) при -78°C и перемешивали смесь в течение 30 мин. К полученной смеси по каплям добавили 1-бензил-1Н-пиррол-3-карбальдегид (1,2 г, 6,3 ммоль), растворенный в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакцию погасили насыщенным раствором NH₄Cl и затем экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением (1-бензил-1Н-пиррол-3-ил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанола (0,70 г, 41%).

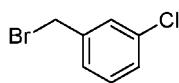
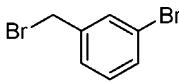
ЖХМС (AA): m/z=300,2 (M+H).

Стадия 4. (1-Бензил-1Н-пиррол-3-ил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанон, промежуточное соединение 92.

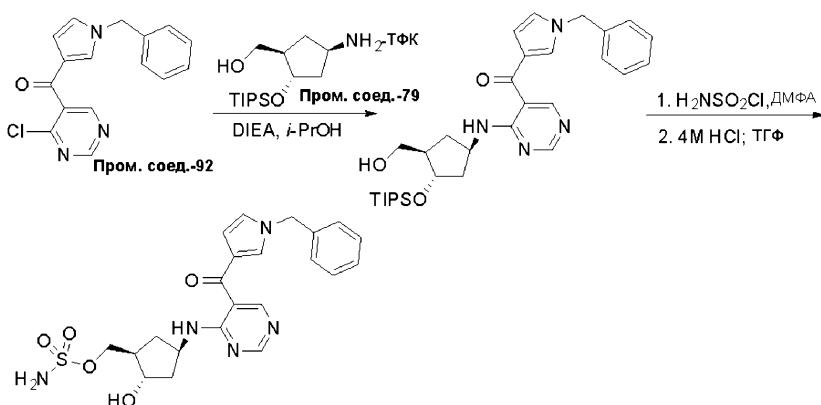
К раствору (1-бензил-1Н-пиррол-3-ил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанола (0,70 г, 2,4 ммоль) в ДХМ (23 мл) добавили оксид марганца(IV) (2,0 г, 23 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 19 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровали через слой целита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество ДХМ. Затем фильтрат концентрировали in vacuo и очистили остаток на силикагеле с получением (1-бензил-1Н-пиррол-3-ил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанона (1,2 г, 83%).

ЖХМС (FA): m/z=298,4 (M+H).

Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанных исходных соединений.

Исходное соединение	Название / № соединения	Данные ЖХМС
	[1-(3-Хлорбензил)-1Н-пиррол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон / Промежуточное соединение 93	ЖХМС (FA): m/z = 332,1 (M+H).
	[1-(3-Бромобензил)-1Н-пиррол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон / Промежуточное соединение 94	ЖХМС (FA): m/z = 376 (M+H).

Пример 83. [(1R,2S,4R)-4-({5-[{(1-Бензил-1Н-пиррол-3-ил)карбонил]пиридин-4-ил}амино)-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат I-300



Стадия 1. (1-Бензил-1Н-пиррол-3-ил)[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиридин-5-ил]метанон.

(1-Бензил-1Н-пиррол-3-ил)(4-хлорпиримидин-5-ил)метанон (0,049 г, 0,16 ммоль) и {(1R,2S,4R)-4-амино-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}метанол-C₂HO₂F₃ (0,086 г, 0,21 ммоль) взвесили в реакционный сосуд с мешалкой. К полученной смеси добавили 2-пропанол (2 мл) и DIEA (0,086 мл, 0,50 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и очистили неочищенный продукт на силикагеле с получением (1-бензил-1Н-пиррол-3-ил)[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиридин-5-ил]метанона (13 мг, 14%).

ЖХМС (FA): m/z=549,7 (M+H).

Стадия 2. [(1R,2S,4R)-4-({5-[{(1-Бензил-1Н-пиррол-3-ил)карбонил]пиридин-4-ил}амино)-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат I-300.

К раствору (1-бензил-1Н-пиррол-3-ил)[4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиридин-5-ил]метанона (0,12 г, 0,21 ммоль) в DMFA (4 мл) добавили хлорсульфонамид (74 мг, 0,64 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 1 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ и разбавили водой. Смесь экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали.

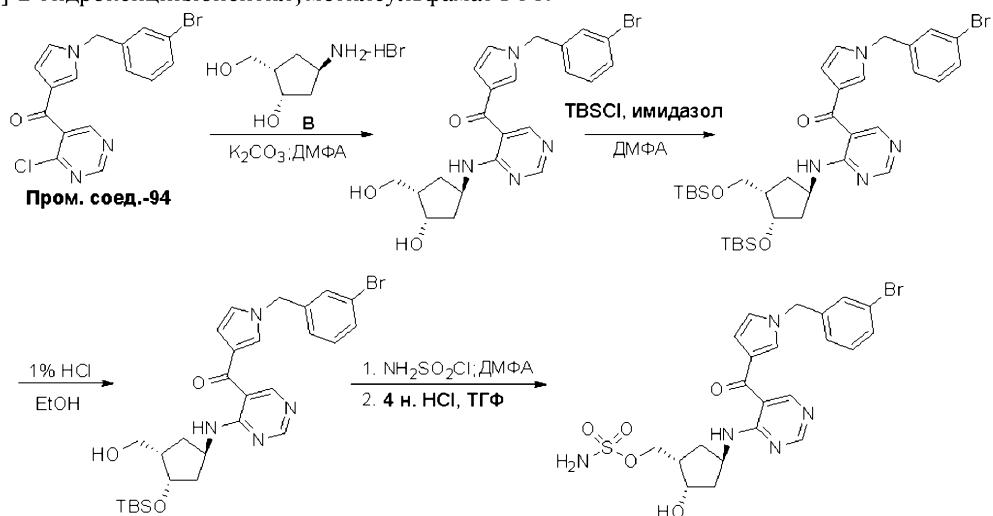
Неочищенный промежуточный сульфамат растворили в ТГФ (2 мл) и добавили к этому раствору HCl (4,0 М в воде; 2,1 мл, 8,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре.

Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на preparative ВЭЖХ с получением [(1R,2S,4R)-4-[(5-[(1-бензил-1Н-пиррол-3-ил)карбонил]пиридин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамата (26 мг, 36%).

¹Н ЯМР (ДМСО) δ 8,66 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,44 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,50-7,33 (м, 3H), 7,30 (т, J=6,3 Гц, 3H), 7,00 (с, 1H), 6,54 (с, 1H), 5,21 (с, 2H), 5,05-4,75 (м, 1H), 4,74-4,57 (м, 1H), 4,15-4,03 (м, 1H), 4,03-3,88 (м, 2H), 2,96-2,52 (м, 1H), 2,40-2,25 (м, 1H), 2,20-2,05 (м, 1H), 2,03-1,90 (м, 1H), 1,79-1,66 (м, 1H), 1,31-1,18 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z=472,5 (M+H).

Пример 84. {(1S,2S,4R)-4-[(5-[(1-3-Бромбензил)-1Н-пиррол-3-ил]карбонил]пиридин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-319



Стадия 1. [1-(3-Бромбензил)-1Н-пиррол-3-ил](4-{{[(1R,3S,4S)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)-цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанон.

[1-(3-Бромбензил)-1Н-пиррол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанон (360 мг, 0,95 ммоль) и (1S,2S,4R)-4-амино-2-(гидроксиметил)цикlopентанола гидробромид (240 мг, 1,1 ммоль) взвесили в круглодонную колбу с мешалкой. Смесь растворили в ДМФА (7,5 мл). В реакционный сосуд добавили карбонат калия (0,33 г, 2,4 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали полученную смесь при 80°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавили EtOAc и отфильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток растворили в EtOAc и промыли смесь водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-1Н-пиррол-3-ил](4-{{[(1R,3S,4S)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)-цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанона (295 мг, 66%).

ЖХМС (FA): m/z=473 (M+H).

Стадия 2. [1-(3-Бромбензил)-1Н-пиррол-3-ил](4-{{[(1R,3S,4S)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанон.

К раствору [1-(3-бромбензил)-1Н-пиррол-3-ил](4-{{[(1R,3S,4S)-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)-цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанона (295 мг, 0,63 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавили DMAP (3,8 мг, 0,03 ммоль), имидазол (0,3 г, 4,5 ммоль), затем трет-бутилдиметилсилилхлорид (0,28 г, 1,9 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 12 ч. Добавили дополнительное количество имидазола (0,17 г, 2,5 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилхлорида (0,19 г, 1,3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 16 ч. Затем реакцию погасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-1Н-пиррол-3-ил](4-{{[(1R,3S,4S)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанона (0,31 г, 71%).

ЖХМС (FA): m/z=701,4 (M+H).

Стадия 3. [1-(3-Бромбензил)-1Н-пиррол-3-ил](4-{{[(1R,3S,4S)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанон.

К раствору [1-(3-бромбензил)-1Н-пиррол-3-ил](4-{{[(1R,3S,4S)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанона (0,31 г, 0,45 ммоль) в EtOH (5,5 мл) добавили 1% раствор HCl в EtOH (7,5 мл, 0,91 ммоль) при комнатной

температуре. Реакционный сосуд закрыли и оставили стоять в холодильнике (4°C) в течение 24 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 . К остатку добавили воду и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением $\{[(1\text{-}(3\text{-бромбензил)\text{-}1\text{H-}пиррол\text{-}3\text{-ил})\text{-}4\text{-}\{[(1R,3S,4S)\text{-}3\text{-}\{[трет\text{-}бутил(диметил)силил]окси\}\text{-}4\text{-}(гидроксиметил)цикlopентил]амино\}\text{пиридин\text{-}5\text{-ил})метанона (233 мг, 89\%)}.$

ЖХМС (FA): $m/z=587,3$ (M^+H).

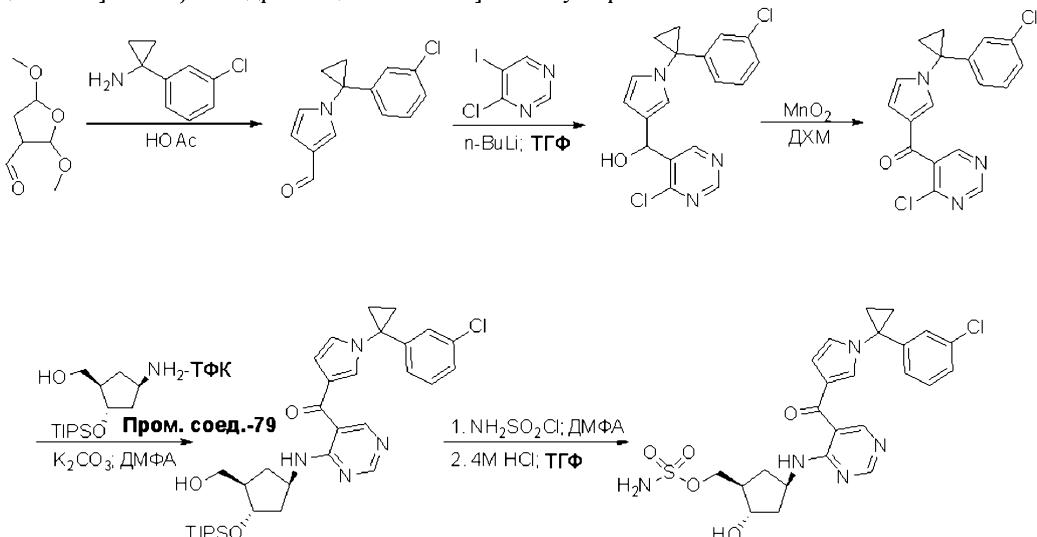
Стадия 4. $\{[(1S,2S,4R)\text{-}4\text{-}\{[5\text{-}\{[1\text{-}(3\text{-Бромбензил)\text{-}1\text{H-}пиррол\text{-}3\text{-ил})\text{карбонил}\}\text{пиридин\text{-}4\text{-ил})амино\}\text{-}2\text{-гидроксицикlopентил}\}\text{метилсульфамат I-319.$

К раствору $\{[(1\text{-}(3\text{-бромбензил)\text{-}1\text{H-}пиррол\text{-}3\text{-ил})\text{-}4\text{-}\{[(1R,3S,4S)\text{-}3\text{-}\{[трет\text{-}бутил(диметил)силил]окси\}\text{-}4\text{-}(гидроксиметил)цикlopентил]амино\}\text{пиридин\text{-}5\text{-ил})метанона (233 мг, 0,40 моль)$ в ДМФА (4 мл) добавили хлорсульфонамид (69 мг, 0,60 моль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 30 мин. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и разбавили водой. Смесь экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный промежуточный сульфамат растворили в ТГФ (6 мл) и добавили к этому раствору HCl (4,0 М в воде; 1 мл, 4 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ с получением $\{[(1S,2S,4R)\text{-}4\text{-}\{[5\text{-}\{[1\text{-}(3\text{-бромбензил)\text{-}1\text{H-}пиррол\text{-}3\text{-ил})\text{карбонил}\}\text{пиридин\text{-}4\text{-ил})амино\}\text{-}2\text{-гидроксицикlopентил}\}\text{-}метилсульфамата (127 мг, 58\%)$.

$^1\text{H ЯМР}$ (MeOD) δ 8,62 (с, 1H), 8,48 (с, 1H), 7,46-7,39 (м, 2H), 7,36 (с, 1H), 7,23 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,16 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,87-6,81 (м, 1H), 6,60-6,53 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 4,38-4,30 (м, 1H), 4,27 (дд, $J=9,7, 7,7$ Гц, 1H), 4,10 (дд, $J=9,7, 7,3$ Гц, 1H), 2,57-2,42 (м, 1H), 2,32-2,17 (м, 1H), 2,13-2,00 (м, 1H), 1,86-1,65 (м, 2H).

ЖХМС (FA): $m/z=552,0$ (M^+H).

Пример 85. $\{[(1R,2S,4R)\text{-}4\text{-}\{[5\text{-}\{[1\text{-}(3\text{-Хлорфенил)цикlopропил\text{-}1\text{H-}пиррол\text{-}3\text{-ил})\text{карбонил\text{-}пиридин\text{-}4\text{-ил})амино\}\text{-}2\text{-гидроксицикlopентил}\}\text{метилсульфамат I-264$



Стадия 1. 1-[1-(3-Хлорфенил)цикlopропил]-1H-пиррол-3-карбальдегид.

1-(3-Хлорфенил)цикlopропанамина гидрохлорид (300 мг, 1,5 моль) взвесили в круглодонную колбу объемом 50 мл и добавили в колбу воду (3 мл). Раствор отфильтровали через шприцевой фильтр и промыли небольшим количеством воды. К фильтрату добавили NaOH (1,0 М раствор в воде; 1,5 мл, 1,5 моль) для нейтрализации и добавили к смеси насыщенный солевой раствор (10 мл). Смесь экстрагировали Et_2O (30 мл) и высушили органический слой над Na_2SO_4 , отфильтровали, концентрировали *in vacuo*. К остатку добавили 2,5-диметокси-3-тетрагидрофуранкарбоксальдегид (0,19 мл, 1,3 моль), затем HOAc (2,0 мл, 35 моль) при комнатной температуре и нагревали полученную смесь при 85°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. К смеси добавили насыщенный раствор NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×60 мл). Органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали через слой целита и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением 1-[1-(3-хлорфенил)цикlopропил]-1H-пиррол-3-карбальдегида (300 мг, 82%) в виде желтого маслянистого вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=246,2$ (M^+H).

Стадия 2. {1-[1-(3-Хлорфенил)циклогексил]-1Н-пиррол-3-ил}(4-хлорпиридин-5-ил)метанол.

4-Хлор-5-йодпиридин (290 мг, 1,2 ммоль) взвесили в 2-горлую круглодоную колбу объемом 100 мл и продули колбу аргоном. Содержимое растворили в ТГФ (8 мл) и охладили раствор до -78°C. К раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,50 М раствор в гексане; 0,95 мл, 2,4 ммоль) при -78°C и перемешивали смесь в течение 30 мин. К смеси добавили раствор 1-[1-(3-хлорфенил)циклогексил]-1Н-пиррол-3-карбальдегида (270 мг, 1,1 ммоль) в ТГФ (4 мл) при -78°C и перемешивали полученную смесь в течение 30 мин при той же температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NH₄Cl (40 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением {1-[1-(3-хлорфенил)циклогексил]-1Н-пиррол-3-ил}(4-хлорпиридин-5-ил)метанола (351 мг, 86%).

ЖХМС (FA): m/z=360,2 (M+H).

Стадия 3. {1-[1-(3-Хлорфенил)циклогексил]-1Н-пиррол-3-ил}(4-хлорпиридин-5-ил)метанон.

К раствору {1-[1-(3-хлорфенил)циклогексил]-1Н-пиррол-3-ил}(4-хлорпиридин-5-ил)метанола (330 мг, 0,91 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавили оксид марганца(IV) (790 мг, 9,1 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 21 ч. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество ДХМ и EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением {1-[1-(3-хлорфенил)циклогексил]-1Н-пиррол-3-ил}(4-хлорпиридин-5-ил)метанона (315 мг, 92%) в виде бесцветного твердого вещества.

ЖХМС (FA): m/z=358,2 (M+H).

Стадия 4. {1-[1-(3-Хлорфенил)циклогексил]-1Н-пиррол-3-ил}[4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклогексил]амино)пиридин-5-ил]метанон.

В реакционный сосуд объемом 100 мл загрузили {(1R,2S,4R)-4-амино-2-[(триизопропилсилил)окси]циклогексил}метанол-CF₃CO₂H (382 мг, 0,95 ммоль) и K₂CO₃ (340 мг, 2,5 ммоль). К смеси добавили раствор {1-[1-(3-хлорфенил)циклогексил]-1Н-пиррол-3-ил}(4-хлорпиридин-5-ил)метанона (295 мг, 0,82 ммоль) в ДМФА (5 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением {1-[1-(3-хлорфенил)циклогексил]-1Н-пиррол-3-ил}[4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклогексил]амино)пиридин-5-ил]метанона (460 мг, 87%) в виде бесцветного аморфного вещества.

ЖХМС (FA): m/z=609,4 (M+H).

Стадия 5. [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[1-(3-Хлорфенил)циклогексил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)-пиридин-4-ил]амино}-2-гидроксициклогексил]метилсульфамат I-264.

К раствору {1-[1-(3-хлорфенил)циклогексил]-1Н-пиррол-3-ил}[4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]циклогексил]амино)пиридин-5-ил]метанона (460 мг, 0,75 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавили хлорсульфонамид (170 мг, 1,5 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 30 мин. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ (70 мл) и отфильтровали полученную суспензию через слой целита. Остаточное твердое вещество несколько раз промыли водой и высушили под вакуумом. К остаточному твердому веществу в стеклокерамическом фильтре добавили EtOAc. Полученный раствор отфильтровали и несколько раз промыли слой целита EtOAc. Фильтрат концентрировали *in vacuo* и очистили остаток на силикагеле с получением промежуточного сульфамата [(375 мг, 72%, ЖХМС (FA): m/z=688,3 (M+H)], который растворили в ТГФ (3 мл). К полученному раствору добавили HCl (4,0 М раствор в воде; 4,0 мл, 16 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 2 ч при 40°C. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ (60 мл) и экстрагировали EtOAc (3×60 мл). Объединенные органические слои высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. К остатку добавили небольшой объем ДХМ, и образовалось бесцветное твердое вещество. Суспензию отфильтровали через стеклокерамическую фильтровальную воронку, используя небольшое количество ДХМ для промывания колбы. Полученное бесцветное твердое вещество высушили с получением [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[1-(3-хлорфенил)циклогексил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-2-гидроксициклогексил]метилсульфамата (254 мг, 87%) в виде бесцветного аморфного вещества.

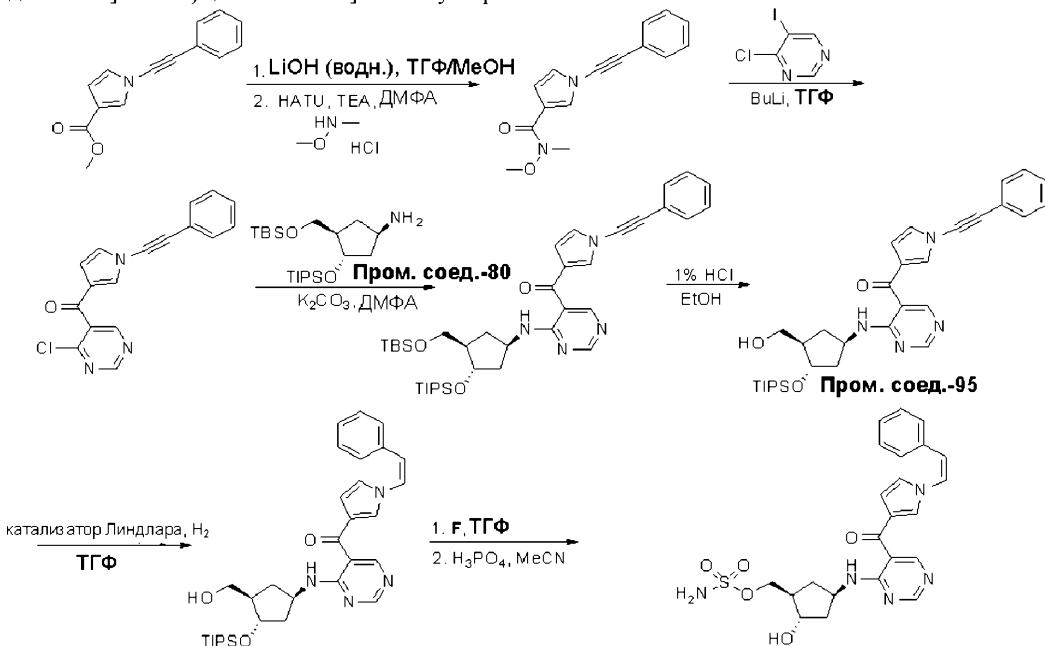
¹Н ЯМР (ДМСО) δ 8,70 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 8,50 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,42 (с, 2H), 7,36-7,26 (м, 2H), 7,17-7,12 (м, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,91 (д, J=7,5 Гц, 1H), 6,61-6,56 (м, 1H), 4,88 (д, J=4,3 Гц, 1H), 4,74-4,61 (м, 1H), 4,10 (дд, J=9,7, 5,9 Гц, 1H), 3,97 (дд, J=9,6, 7,1 Гц, 2H), 2,39-2,28 (м, 1H), 2,17-2,06 (м, 1H), 2,03-1,92 (м, 1H), 1,80-1,65 (м, 3H), 1,52 (т, J=6,6 Гц, 2H), 1,25 (дт, J=12,6, 9,1 Гц, 1H).

ЖХМС (FA): m/z=532,3 (M+H).

Соединение, указанное в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанного исходного соединения.

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-76	ЖХМС (FA): $m/z = 500,3$ ($M+H$).

Пример 86. [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({1-[(Z)-2-фенилвинил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)-пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат I-200



Стадия 1. N-Метокси-N-метил-1-(фенилэтинил)-1Н-пиррол-3-карбоксамид.

В круглодонную колбу загрузили метил-1-(фенилэтинил)-1Н-пиррол-3-карбоксилат (1,5 г, 6,7 ммоль) и метанол (10 мл). Добавили гидроксид лития (1,0 М раствор в воде; 13,3 мл, 13,3 ммоль), затем добавили ТГФ (10 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Органические растворители удалили под пониженным давлением и добавили к остаточному водному раствору 5% раствор бисульфата калия. Смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали с получением промежуточной карбоновой кислоты [(1,39 г); ЖХМС (FA): $m/z=212$ ($M+H$)]. Затем полученную карбоновую кислоту поместили в круглодонную колбу объемом 50 мл в атмосфере азота. Добавили DMFA (20 мл), N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (1,1 г, 11 ммоль), НАТУ (4,1 г, 11 ммоль) и ТЕА (2,3 мл, 16 ммоль) и перемешивали полученную суспензию в течение 18 ч. Реакционную смесь вылили в насыщенный раствор NaHCO₃. Смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очистили на силикагеле с получением N-метокси-N-метил-1-(фенилэтинил)-1Н-пиррол-3-карбоксамида (1,3 г, 76%).

ЖХМС (FA): $m/z=255$ ($M+H$).

Стадия 2. (4-Хлорпиrimидин-5-ил)[1-(фенилэтинил)-1Н-пиррол-3-ил]метанон.

В высушеннную в печи 2-горлую круглодонную колбу объемом 250 мл в атмосфере азота загрузили 4-хлор-5-йодпиrimидин (1,2 г, 5,1 ммоль) и ТГФ (30 мл) и затем охладили до -70°C. По каплям добавляли н-бутиллитий (2,5 М раствор в гексане; 4,1 мл, 10,2 ммоль) в течение 10 мин, поддерживая внутреннюю температуру ниже -65°C. Получили темно-желтый раствор, который перемешивали еще 10 мин. Затем добавляли раствор N-метокси-N-метил-1-(фенилэтинил)-1Н-пиррол-3-карбоксамида (865 мг, 3,4 ммоль) в ТГФ (20 мл) с такой скоростью, чтобы поддерживать внутреннюю температуру ниже -60°C. Полученный раствор оставили нагреваться до 0°C, а затем погасили насыщенным раствором NH₄Cl. Смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над сульфатом натрия, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очистили на силикагеле с получением (4-хлорпиrimидин-5-ил)[1-(фенилэтинил)-1Н-пиррол-3-ил]метанона (235 мг, 15%).

ЖХМС (FA): $m/z=308$ ($M+H$).

Стадия 3. [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил][1-(фенилэтинил)-1Н-пиррол-3-ил]метанон.

(1R,3R,4S)-3-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]-цикlopентанамин (370 мг, 0,92 ммоль) и (4-хлорпиrimидин-5-ил)[1-(фенилэтинил)-1Н-пиррол-3-ил]метанон (0,24 г, 0,76 ммоль) взвесили в круглодонную колбу с мешалкой. Смесь растворили в ДМФА (5 мл). В реакционный сосуд добавили карбонат калия (320 мг, 2,3 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 дней. Затем реакцию погасили добавлением воды и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил][1-(фенилэтинил)-1Н-пиррол-3-ил]метанона (413 мг, 79%).

ЖХМС (FA): m/z=674 (M+H).

Стадия 4. [4-({(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)-пиrimидин-5-ил][1-(фенилэтинил)-1Н-пиррол-3-ил]метанон, промежуточное соединение 95.

Раствор [4-({(1R,3R,4S)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил][1-(фенилэтинил)-1Н-пиррол-3-ил]метанона (0,40 г, 0,60 ммоль) в EtOH (1,0 мл) охладили на ледяной бане. К раствору через шприц добавили HCl (0,3 М раствор в EtOH; 4,0 мл, 1,2 ммоль) и перемешивали раствор при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃. Добавили воду для растворения солей и концентрировали смесь для удаления EtOH. Водную смесь экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением [4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил][1-(фенилэтинил)-1Н-пиррол-3-ил]метанона (290 мг, 86%).

ЖХМС (FA): m/z=559 (M+H).

Стадия 5. [4-({(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}-амино)пиrimидин-5-ил]{1-[(Z)-2-фенилвинил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон.

В круглодонную колбу объемом 100 мл загрузили [4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил][1-(фенилэтинил)-1Н-пиррол-3-ил]метанона (0,12 г, 0,22 ммоль), ТГФ (5 мл) и 5% палладий на карбонате кальция (0,05 г, 0,19 ммоль). Сuspензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 4 ч. Смесь отфильтровали через слой целита и концентрировали фильтрат, затем очистили на силикагеле с получением [4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]{1-[(Z)-2-фенилвинил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (54 мг, 44%).

ЖХМС (FA): m/z=561 (M+H).

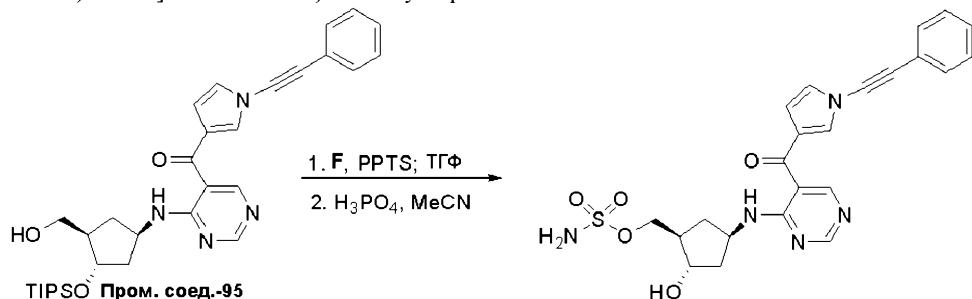
Стадия 6. [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({1-[(Z)-2-фенилвинил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)-пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат I-200.

[4-({(1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]{1-[(Z)-2-фенилвинил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон (0,054 г, 0,096 ммоль) растворили в ТГФ (2,3 мл). К полученному раствору одной порцией добавили PPTS (48 мг, 0,19 ммоль), затем добавили (4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]окт-1-илсульфонил)(трет-бутоxикарбонил)азанида-1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (1:1) гидрохлорид (F) (0,13 г, 0,29 ммоль). После перемешивания в течение 4 ч при комнатной температуре добавили дополнительное количество (4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]окт-1-илсульфонил)(трет-бутоxикарбонил)азанида-1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (1:1) гидрохлорида (F) (0,10 г, 0,23 ммоль) и продолжали перемешивать при комнатной температуре еще 2 ч. Затем реакционную смесь разбавили ДХМ и отфильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат очистили на силикагеле с получением промежуточного Вос-защищенного сульфамата [34 мг; ЖХМС (FA): m/z=740 (M+H)], который растворили в ацетонитриле (1,0 мл) и охладили до 0°C. Добавили фосфорную кислоту (1,0 мл, 17 ммоль) и затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию погасили добавлением 1,0 М раствора Na₂CO₃ в воде. После разбавления смеси водой ее экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили препаративной ВЭЖХ с получением [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({1-[(Z)-2-фенилвинил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамата (8 мг, 17%).

¹Н ЯМР (MeOD) δ 8,53 (с, 2H), 7,39-7,28 (м, 3H), 7,26 (с, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 6,95 (д, J=9,3 Гц, 1H), 6,84-6,80 (м, 1H), 6,66-6,61 (м, 1H), 6,48 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,83-4,72 (м, 1H), 4,26-4,13 (м, 3H), 2,57-2,48 (м, 1H), 2,32-2,23 (м, 1H), 2,20-2,11 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,47-1,37 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z=484,4 (M+H).

Пример 87. $\{(1R,2S,4R)-2\text{-Гидрокси-4-[(5-[(1\text{-фенилэтинил})-1H-пиррол-3-ил]карбонил}-\text{пиридин-4-ил)амино]цикlopентил}\} \text{метилсульфамат I-196}$



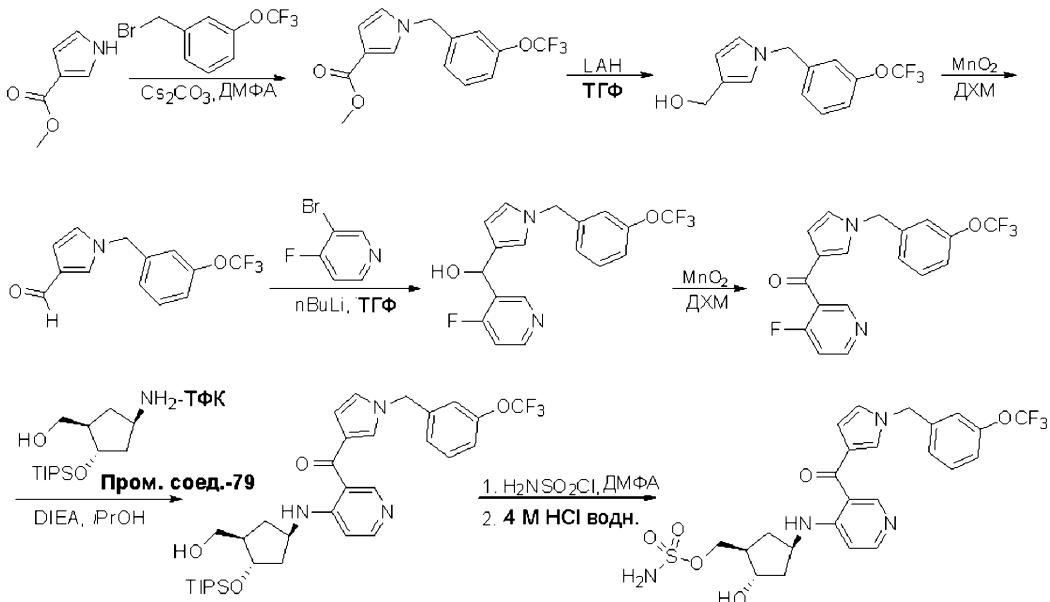
Стадия 1. $\{(1R,2S,4R)-2\text{-гидрокси-4-[(5-[(1\text{-фенилэтинил})-1H-пиррол-3-ил]карбонил}\text{пиридин-4-ил)амино]цикlopентил}\} \text{метилсульфамат I-196}$.

[4-((1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил)амино]пиридин-5-ил][1-(фенилэтинил)-1H-пиррол-3-ил]метанон (100 мг, 0,18 ммоль) растворили в ТГФ (4 мл). К полученному раствору одной порцией добавили PPTS (48 мг, 0,19 ммоль), затем добавили (4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]окт-1-илсульфонил)(трет-бутоксикарбонил)азанида-1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (1:1) гидрохлорид (F) (0,24 г, 0,54 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре реакцию погасили добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением промежуточного Вос-зашщщенного сульфамата [140 мг; ЖХМС (FA): $m/z=738$ ($\text{M}+\text{H}$)], который затем растворили в ацетонитриле (1,0 мл) и охладили до 0°C. Добавили фосфорную кислоту (1,0 мл, 17 ммоль) и затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию погасили добавлением 1,0 М раствора Na_2CO_3 в воде. После разбавления смеси водой ее экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили препаративной ВЭЖХ с получением $\{(1R,2S,4R)-2\text{-гидрокси-4-[(5-[(1\text{-фенилэтинил})-1H-пиррол-3-ил]карбонил}\text{пиридин-4-ил)амино]цикlopентил}\} \text{метилсульфамата}$ (26 мг, 30%).

^1H ЯМР (MeOD) δ 8,79 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,78-7,72 (м, 1H), 7,59-7,52 (м, 2H), 7,46-7,37 (м, 3H), 7,24-7,19 (м, 1H), 6,77-6,72 (м, 1H), 4,85-4,77 (м, 1H), 4,27-4,15 (м, 3H), 2,60-2,49 (м, 1H), 2,35-2,24 (м, 1H), 2,23-2,14 (м, 1H), 1,99-1,88 (м, 1H), 1,52-1,40 (м, 1H).

ЖХМС (FA): $m/z=484,2$ ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 88. $[(1R,2S,4R)-2\text{-Гидрокси-4-[(3-[(3-(трифторметокси)бензил]-1H-пиррол-3-ил]карбонил}\text{пиридин-4-ил)амино]цикlopентил}\} \text{метилсульфамат I-83}$



Стадия 1. Метил-1-[3-(трифторметокси)бензил]-1H-пиррол-3-карбоксилат.

Метил-1H-пиррол-3-карбоксилат (0,50 г, 4,0 ммоль) растворили в ДМФА (14 мл). К полученному раствору добавили карбонат цезия (3,3 г, 10,0 ммоль) и 3-(трифторметокси)бензилбромид (0,78 мл, 4,8 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию погасили добавлением воды. Затем смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением метил-1-[3-(трифторметокси)бензил]-1H-пиррол-3-карбоксилата (1,17 г, 98%).

ЖХМС (FA): $m/z=300,2$ ($M+H$).

Стадия 2. {1-[3-(Трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанол.

Раствор алюмогидрида лития (2,0 М раствор в ТГФ; 3,9 мл, 7,8 ммоль) добавили к ТГФ (25 мл) и перемешивали при 0°C. По каплям добавили раствор метил-1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-карбоксилата (1,17 г, 3,9 ммоль) в ТГФ (5 мл). Полученную реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавили EtOAc, добавили декагидрат сульфата натрия (1 г) и перемешивали смесь в течение 2 ч. Смесь отфильтровали через слой целината, а затем промыли дополнительным количеством EtOAc. Фильтрат концентрировали и очистили неочищенный остаток на силикагеле с получением {1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанола (0,54 г, 51%).

ЖХМС (FA): $m/z=272,4$ ($M+H$).

Стадия 3. 1-[3-(Трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-карбальдегид.

К раствору {1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанола (1,4 г, 7,7 ммоль) в ДХМ (17 мл) добавили оксид марганца(IV) (1,7 г, 11 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 19 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровали через слой целината и несколько раз промыли остаточное твердое вещество ДХМ. Затем фильтрат концентрировали *in vacuo* и очистили остаток на силикагеле с получением 1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-карбальдегида (0,36 г, 67%).

ЖХМС (FA): $m/z=270,2$ ($M+H$).

Стадия 4. (4-Фторпиридин-3-ил){1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанол.

В высушенную на горелке круглодонную колбу с мешалкой добавили 3-бром-4-фторпиридин (0,20 г, 1,1 ммоль), растворенный в ТГФ (6 мл). Колбу продули аргоном и охладили до -78°C. К полученному раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М в гексане; 1,1 мл, 2,8 ммоль) при -78°C и перемешивали смесь в течение 30 мин. К полученной смеси по каплям добавили 1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-карбальдегид (0,36 г, 1,3 ммоль), растворенный в ТГФ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакцию погасили насыщенным раствором NH₄Cl и затем экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением (1-бензил-1Н-пиррол-3-ил)(4-хлорпиридин-5-ил)метанола (0,135 г, 33%).

ЖХМС (FA): $m/z=367,2$ ($M+H$).

Стадия 5. (4-Фторпиридин-3-ил){1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон.

К раствору (1-бензил-1Н-пиррол-3-ил)(4-хлорпиридин-5-ил)метанола (0,14 г, 0,37 ммоль) в ДХМ (3,9 мл) добавили оксид марганца(IV) (0,32 г, 3,7 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровали через слой целината и несколько раз промыли остаточное твердое вещество ДХМ. Затем фильтрат концентрировали *in vacuo* и очистили остаток на силикагеле с получением (4-фторпиридин-3-ил){1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (0,125 г, 93%).

ЖХМС (FA): $m/z=365,2$ ($M+H$).

Стадия 6. [4-((1R,3R,4S)-3-(Гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил)-амино)пиридин-3-ил]{1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон.

(4-Фторпиридин-3-ил){1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон (0,125 г, 0,34 ммоль) и ((1R,2S,4R)-4-амино-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил)метанол·C₂HO₂F₃ (0,34 г, 0,86 ммоль) взвесили в реакционный сосуд с мешалкой. К полученной смеси добавили 2-пропанол (3,9 мл) и DIEA (0,30 мл, 1,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и очистили неочищенный продукт на силикагеле с получением [4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил)амино)пиридин-3-ил]{1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (66 мг, 30%).

ЖХМС (FA): $m/z=632,2$ ($M+H$).

Стадия 7. [(1R,2S,4R)-2-Гидрокси-4-{[3-({1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат I-83.

К раствору [4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил)-амино)пиридин-3-ил]{1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (0,066 г, 0,10 ммоль) и TEA (0,72 мл, 0,52 ммоль) в ДМФА (1,6 мл) добавили хлорсульфонамид (36 мг, 0,31 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 2 ч. К раствору добавили HCl (3,0 М в воде; 1,3 мл, 3,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[3-({1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамата (16 мг, 26%).

¹Н ЯМР (ДМСО) δ 8,92-8,83 (м, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,34-8,27 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,46 (с, 2H), 7,37-7,28 (м, 3H), 7,20-7,13 (м, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,62 (с, 1H), 5,28 (с, 2H), 5,05 (с, 1H), 4,39-4,23 (м, 1H), 4,15-4,05 (м, 1H), 4,01-3,90 (м, 2H), 2,43-2,33 (м, 1H), 2,20-2,07 (м, 1H), 2,06-1,95 (м, 1H),

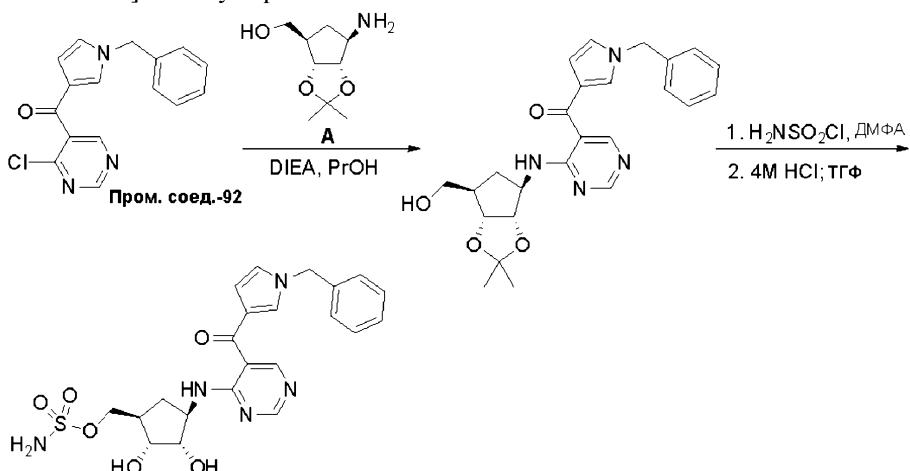
1,92-1,75 (м, 1H), 1,41-1,27 (м, 1H).

ЖХМС (FA): $m/z=555,2$ ($M+H$).

Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанных исходных соединений.

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-233	ЖХМС (FA): $m/z = 539,1$ ($M+H$).
	I-201	ЖХМС (FA): $m/z = 505,3$ ($M+H$).

Пример 89. [(1R,2R,3S,4R)-4-(5-[(1-Бензил-1Н-пиррол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат I-217



Стадия 1. (1-Бензил-1Н-пиррол-3-ил)(4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)метанон.

(1-Бензил-1Н-пиррол-3-ил)(4-хлорпиrimидин-5-ил)метанон (95 мг, 0,32 ммоль) и (1R,2S,3R,4R)-1-амино-2,3-(изопропилиденил)дигидрокси-4-гидроксиметилцикlopентан (66 мг, 0,35 ммоль) взвесили в реакционный сосуд и растворили в *n*-PrOH (3 мл). К раствору добавили DIEA (0,11 мл, 0,64 ммоль) и закрыли реакционную пробирку в атмосфере аргона. Смесь нагревали при 105°C при перемешивании в течение 2 ч. Затем реакционную смесь концентрировали *вакуо*. К остатку добавили воду (30 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением (1-бензил-1Н-пиррол-3-ил)(4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (138 мг, 92%) в виде бесцветного аморфного вещества.

ЖХМС (FA): $m/z=449,0$ ($M+H$).

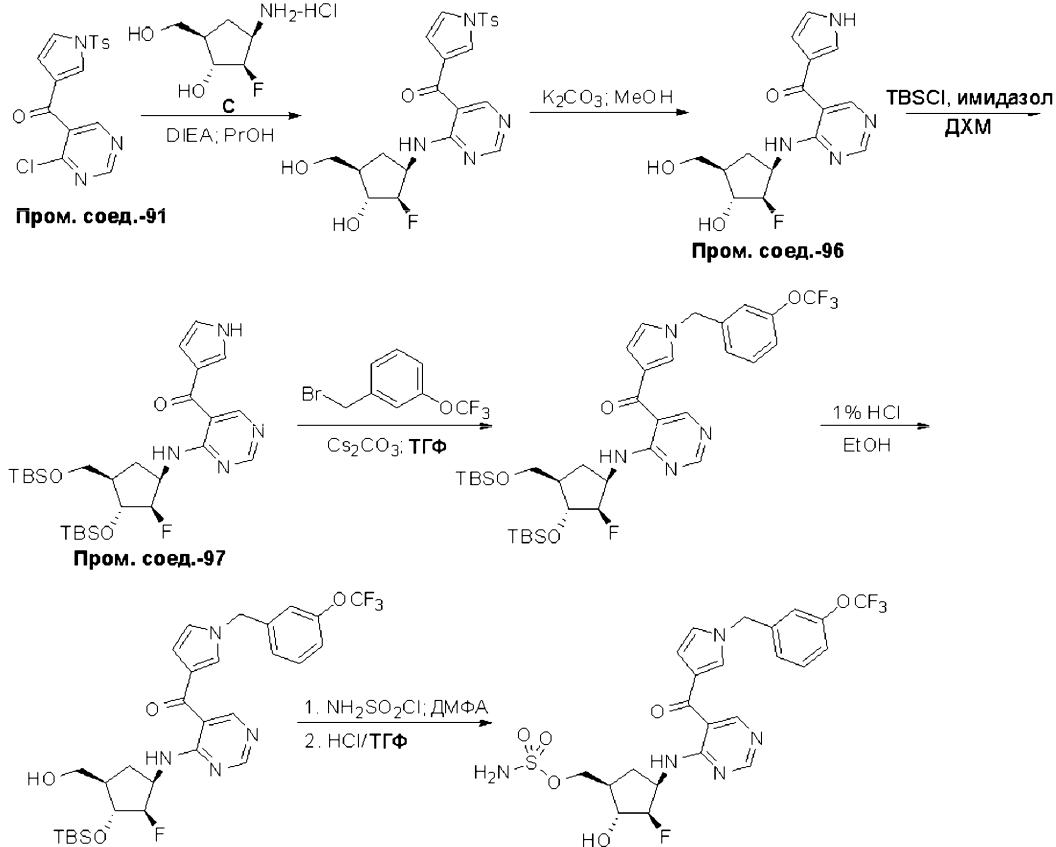
Стадия 2. [(1R,2R,3S,4R)-4-(5-[(1-Бензил-1Н-пиррол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат I-217.

К раствору (1-бензил-1Н-пиррол-3-ил)(4-{{[(3aS,4R,6R,6aR)-6-(гидроксиметил)-2,2-диметилтетрагидро-3aН-цикlopента[d][1,3]диоксол-4-ил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (135 мг, 0,29 ммоль) в ДМФА (2 мл) добавили хлорсульфонамид (66 мг, 0,57 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 15 мин. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением промежуточного сульфамата [(151 мг, 90%, ЖХМС (FA): $m/z=528,0$ ($M+H$))], который растворили в ТГФ (2 мл). К полученному раствору добавили воду (2 мл), затем концентрированную HCl (0,22 мл, 2,6 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 3 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 (30 мл) и экстрагировали EtOAc (4×50 мл). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. К остатку добавили небольшие объемы EtOAc и DCM, а затем полученную суспензию отфильтровали через стеклокерамическую фильтровальную воронку. Остаточное белое твердое вещество промыли *ДХМ* и высушили под высоким вакуумом с получением [(1R,2R,3S,4R)-4-(5-[(1-бензил-1Н-пиррол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамата (99 мг, 74%) в виде бесцветного твердого вещества.

¹Н ЯМР (ДМСО) δ 8,67 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,50 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,39-7,33 (м, 2H), 7,30 (дд, J=6,9, 4,6 Гц, 3H), 7,02-6,98 (м, 1H), 6,55 (дд, J=2,9, 1,8 Гц, 1H), 5,21 (с, 2H), 4,87 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,71 (ш с, 1H), 4,45-4,33 (м, 1H), 4,06 (дд, J=9,7, 6,0 Гц, 1H), 3,96 (дд, J=9,7, 6,7 Гц, 1H), 3,75 (дд, J=12,7, 5,8 Гц, 1H), 3,69 (с, 1H), 2,37-2,26 (м, 1H), 2,18 (д, J=4,5 Гц, 1H), 1,11 (дт, J=12,9, 8,8 Гц, 1H).

ЖХМС (FA): m/z=488,0 (M+H).

Пример 90. [(1R,2R,3R,4R)-3-Фтор-2-гидрокси-4-{[5-({1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)пирамидин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат I-131



Стадия 1. (4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-Фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}-пирамидин-5-ил){1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон.

(4-Хлорпирамидин-5-ил){1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон (12,90 г, 35,65 ммоль) и (1R,2R,3R,5R)-3-амино-2-фтор-5-(гидроксиметил)цикlopентанола гидрохлорид (7,28 г, 39,2 ммоль) взвесили в круглодонную колбу с мешалкой. К полученной смеси добавили 2-пропанол (300 мл) и DIEA (23 мл, 132 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и очистили неочищенный продукт на силикагеле с получением (4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пирамидин-5-ил){1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (16,1 г, 95%).

ЖХМС (AA): m/z=475,3 (M+H).

Стадия 2. (4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-Фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}-пирамидин-5-ил)(1Н-пиррол-3-ил)метанон, промежуточное соединение 96.

В круглодонную колбу добавили (4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пирамидин-5-ил){1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон (16,1 г, 33,9 ммоль), растворенный в метаноле (500 мл). Добавили карбонат калия (14,1 г, 102 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную суспензию отфильтровали и концентрировали фильтрат. Неочищенный остаток очистили на силикагеле с получением (4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пирамидин-5-ил)(1Н-пиррол-3-ил)метанона (5,8 г, 53%).

ЖХМС (AA): m/z=321,0 (M+H).

Стадия 3. (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}-2-фторцикlopентил]амино}пирамидин-5-ил)(1Н-пиррол-3-ил)метанон, промежуточное соединение 97.

В круглодонную колбу добавили (4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пирамидин-5-ил)(1Н-пиррол-3-ил)метанон (0,14 г, 0,44 ммоль), трет-бутилдиметилсилоксилхлорид (0,41 г, 2,7 ммоль), ДХМ (20 мл) и имидазол (0,18 г, 2,7 ммоль). Полученную

реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем смесь отфильтровали через цеолит и концентрировали фильтрат. Неочищенный остаток очистили на силикагеле с получением (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиридин-5-ил)(1Н-пиррол-3-ил)метанона (0,20 г, 82%).

ЖХМС (АА): m/z=549,3 (M+H).

Стадия 4. (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиридин-5-ил){1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон.

В круглодонную колбу добавили (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиридин-5-ил)(1Н-пиррол-3-ил)метанон (0,080 г, 0,14 ммоль), 3-(трифторметокси)бензилбромид (0,074 г, 0,29 ммоль), карбонат цезия (0,24 г, 0,73 ммоль) и ТГФ (3,20 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Затем смесь отфильтровали через цеолит и концентрировали фильтрат. Неочищенный остаток очистили на силикагеле с получением (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиридин-5-ил){1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (0,086 г, 82%).

Стадия 5. (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)-цикlopентил]амино}пиридин-5-ил){1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон.

К раствору (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиридин-5-ил){1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (86 мг, 0,12 ммоль) в EtOH (6 мл) добавили 1% раствор HCl в EtOH (7,5 мл, 0,91 ммоль) при комнатной температуре. Раствор оставили стоять при -20°C в течение 40 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃. К остатку добавили воду и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали с получением (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)-цикlopентил]амино}пиридин-5-ил){1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (0,060 г, 83%).

ЖХМС (АА): m/z=609,2 (M+H).

Стадия 6. [(1R,2R,3R,4R)-3-Фтор-2-гидрокси-4-{[5-{[1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил]пиридин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат I-131.

К раствору (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)-цикlopентил]амино}пиридин-5-ил){1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (0,060 г, 0,10 ммоль) и TEA (0,041 мл, 0,30 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавили хлорсульфонамид (23 мг, 0,20 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали и растворили неочищенный промежуточный сульфамат в ТГФ (0,42 мл), и добавили к этому раствору HCl (3,0 М в воде; 0,43 мл, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ с получением [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{[5-{[1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил]пиридин-4-ил]амино}цикlopентил]-метилсульфамата (26 мг, 46%).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8,76 (с, 1H), 8,72 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,66 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,76 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,56-7,43 (м, 2H), 7,32 (дд, J=7,3, 5,9 Гц, 3H), 7,05 (дд, J=2,8, 2,1 Гц, 1H), 6,57 (дд, J=2,9, 1,8 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,93-4,62 (м, 2H), 4,16-4,06 (м, 1H), 4,05-3,98 (м, 1H), 3,97-3,86 (м, 1H), 2,39-2,25 (м, 1H), 2,23-2,10 (м, 1H), 1,53-1,36 (м, 1H).

ЖХМС (АА): m/z=574,2 (M+H).

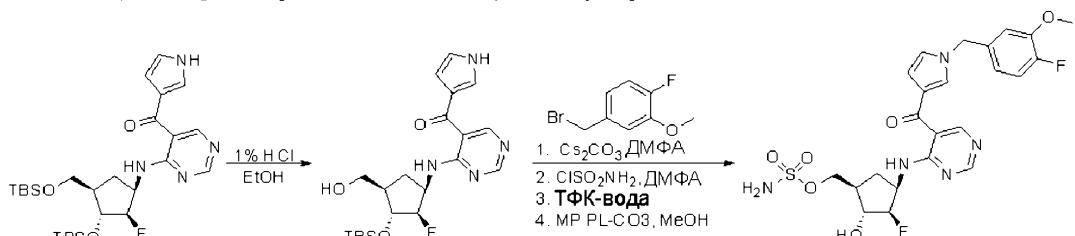
Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из перечисленных исходных соединений, использованных на стадии 4. На описанных реакционных стадиях могут быть использованы следующие альтернативные условия.

Стадия 4. K₂CO₃ представляет собой приемлемую замену для Cs₂CO₃; ДМФА представляет собой приемлемую замену для ТГФ.

I-175/I-356 (бензиловый этил) и I-192/I-363 (бензиловый метил) получили в виде диастереомерных смесей, а затем разделили с помощью ВЭЖХ (хиральная колонка). Абсолютные конфигурации неопределенных стереоцентров неизвестны.

Исходное соединение	№ или название соединения	Данные ЖХМС
	I-312	ЖХМС (FA): $m/z = 568,0$ (M+H).
	I-331	ЖХМС (FA): $m/z = 558,3$ (M+H).
	I-209	ЖХМС (FA): $m/z = 546$ (M+H).
	I-243	ЖХМС (FA): $m/z = 582,1$ (M+H).
	I-175	ЖХМС (FA): $m/z = 596,5$ (M+H).
	I-356	ЖХМС (FA): $m/z = 596,5$ (M+H).
	I-192	ЖХМС (FA): $m/z = 582,1$ (M+H).
	I-363	ЖХМС (FA): $m/z = 582,1$ (M+H).

Пример 91. $\{(1R,2R,3R,4R)-3\text{-Фтор-4-[(5-[(1-(4-фтор-3-метоксибензил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил)-пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}\text{метилсульфамат I-57}$



Пром. соед.-97

Стадия 1. $(4\text{-}\{[(1R,2R,3R,4R)-3-}\{\text{[трет-бутил(диметил)силил]окси}\text{-2-фтор-4-(гидроксиметил)-цикlopентил}\text{амино}\text{ пиrimидин-5-ил}\text{)}\text{(1H-пиррол-3-ил)метанон}$.

К раствору $(4\text{-}\{[(1R,2R,3R,4R)-3-}\{\text{[трет-бутил(диметил)силил]окси}\text{-4-}\{[(\text{[трет-бутил(диметил)силил]окси}\text{-метил}\text{-2-фторцикlopентил}\text{амино}\text{ пиrimидин-5-ил}\text{)}\text{(1H-пиррол-3-ил)метанона}$ (0,56 г, 1,0 ммоль) в EtOH (42 мл) добавили 1% раствор HCl в EtOH (30 мл, 3,6 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный сосуд закрыли и оставили стоять в холодильнике (4°C) в течение 18 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO_3 . К остатку добавили воду и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением $(4\text{-}\{[(1R,2R,3R,4R)-3-}\{\text{[трет-бутил(диметил)силил]окси}\text{-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил}\text{амино}\text{ пиrimидин-5-ил}\text{)}\text{(1H-пиррол-3-ил)метанона}$ (0,34 г, 76%).

Стадия 2. $\{(1R,2R,3R,4R)-3\text{-Фтор-4-[(5-[(1-(4-фтор-3-метоксибензил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил)-пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}\text{метилсульфамат I-57}$.

В 3-дражмовую пробирку с 4-фтор-3-метоксибензилбромидом (0,020 г, 0,090 ммоль) добавили $(4\text{-}\{[(1R,2R,3R,4R)-3-}\{\text{[трет-бутил(диметил)силил]окси}\text{-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил}\text{амино}\text{ пиrimидин-5-ил}\text{)}\text{(1H-пиррол-3-ил)метанон}$ (0,030 г, 0,069 ммоль) в DMFA (1,0 мл), затем карбонат цезия (0,090 г, 0,28 ммоль). Смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем добавили диметиламин (2,0 М раствор в ТГФ; 0,017 мл, 0,035 ммоль), чтобы погасить избыток бензилбромида. Твердый Cs_2CO_3 отфильтровали и промыли DMFA (1 мл). К фильтрату в другой 3-дражмовой пробирке добавили хлорсульфонамид (0,032 г, 0,28 ммоль). Раствор встряхивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавили насыщенный раствор NaHCO_3 (2 мл) и EtOAc (5 мл). После разделения фаз водный слой экстрагировали EtOAc (5 мл). Объединенные органические фазы концентрировали с получением твердого остатка. К твердому веществу в пробирке объемом 20 мл добавили ТФК (1,8 мл) и воду

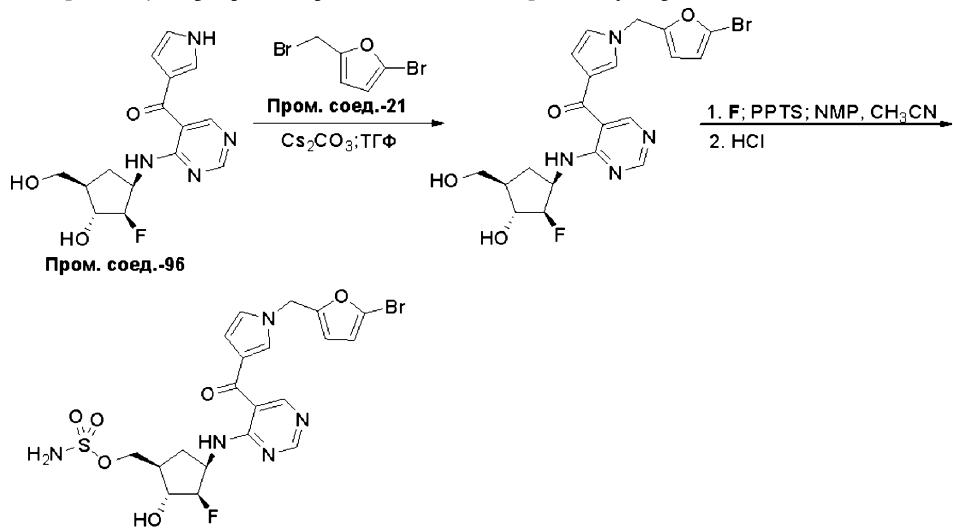
(0,2 мл). После встряхивания при комнатной температуре в течение 2 ч растворитель выпарили. К остатку добавили MeOH (3,0 мл) и смолу MP PL-CO3. Затем смесь встряхивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем отфильтровали смолу и промыли MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали и очистили остаток препаративной ВЭЖХ с получением $\{(1R,2R,3R,4R)-3$ -фтор-4-[(5-{{[1-(4-фтор-3-метоксибензил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}амино]-2-гидроксицикlopентил}-метилсульфамата (8 мг, 22%).

ЖХМС (FA): $m/z=538,8$ ($M+H$).

Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанных исходных соединений.

Исходное соединение	Номер соединения	Данные ЖХМС
	I-143	ЖХМС (FA): $m/z = 588,0$ ($M+H$).
	I-13	ЖХМС (FA): $m/z = 616,1$ ($M+H$).
	I-337	ЖХМС (FA): $m/z = 602,1$ ($M+H$).
	I-7	ЖХМС (FA): $m/z = 558,2$ ($M+H$).
	I-224	ЖХМС (FA): $m/z = 556,2$ ($M+H$).
	I-141	ЖХМС (FA): $m/z = 542,2$ ($M+H$).

Пример 92. $\{[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(5-Бром-2-фурил)метил]-1H-пиррол-3-ил]карбонил]-$ пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат I-24



Стадия 1. $\{1-[(5-Бром-2-фурил)метил]-1H-пиррол-3-ил\}(4-[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино)пиrimидин-5-ил)метанон.$

В круглодонную колбу добавили $(4-[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино)пиrimидин-5-ил)(1H-пиррол-3-ил)метанон$ (0,11 г, 0,33 ммоль), 2-бром-5-(бромметил)фуран (0,091 г, 0,38 ммоль), карбонат цезия (0,22 г, 0,66 ммоль) и ТГФ (13 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 48°C в течение 3 дней. Затем реакционную смесь концентрировали и добавили воду (12 мл). Смесь экстрагировали EtOAc (2×). Объединенные органические слои высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением $\{1-[(5-бром-2-фурил)метил]-1H-пиррол-3-ил\}(4-[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино)пиrimидин-5-ил)метанона$ (81 мг, 51%).

ЖХМС (AA): $m/z=479,3$ ($M+H$).

Стадия 2. [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-({1-[(5-Бром-2-фурил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)-пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат I-24. {1-[(5-Бром-2-фурил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}(4-{{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-гидроксиметилцикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил}метанон (81 мг, 0,17 ммоль) растворили в NMP (0,8 мл) и ацетонитриле (0,4 мл). К полученному раствору одной порцией добавили PPTS (43 мг, 0,17 ммоль), затем добавили (4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]окт-1-илсульфонил)(трет-бутоксикарбонил)азанида-1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (1:1) гидрохлорид (F) (0,15 г, 0,34 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре добавили дополнительное количество (4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]окт-1-илсульфонил)(трет-бутоксикарбонил)азанида-1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (1:1) гидрохлорида (F) (40 мг, 0,09 ммоль) и продолжали перемешивать при комнатной температуре еще 2 ч. Реакцию погасили добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного промежуточного Вос-зашщщенного сульфамата, который затем растворили в ацетонитриле (1,0 мл) при комнатной температуре. Добавили концентрированную HCl (0,50 мл, 6,0 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ в воде. После разбавления смеси водой ее экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили препаративной ВЭЖХ с получением [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-({1-[(5-бром-2-фурил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамата (29 мг, 24%).

¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,75 (с, 1H), 8,73-8,68 (м, 1H), 8,67 (с, 1H), 7,63 (т, J=1,9 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=2,9, 2,1 Гц, 1H), 6,65-6,51 (м, 3H), 5,25 (с, 2H), 4,95-4,61 (м, 2H), 4,18-4,07 (м, 1H), 4,07-3,99 (м, 1H), 3,97-3,86 (м, 1H), 2,40-2,26 (м, 1H), 2,24-2,11 (м, 1H), 1,54-1,39 (м, 1H).

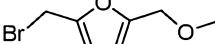
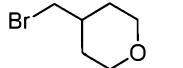
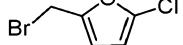
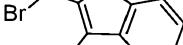
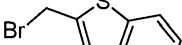
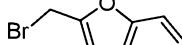
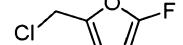
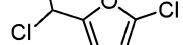
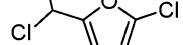
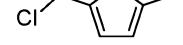
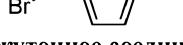
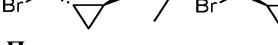
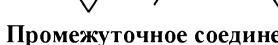
ЖХМС (AA):m/z=558,3 (M+H).

Соединения, перечисленные в представленной ниже таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из перечисленных исходных соединений на стадии 1. На описанных реакционных стадиях могут быть использованы следующие альтернативные условия.

Стадия 1. K₂CO₃ представляет собой приемлемую замену для Cs₂CO₃; ДМФА представляет собой приемлемую замену для ТГФ.

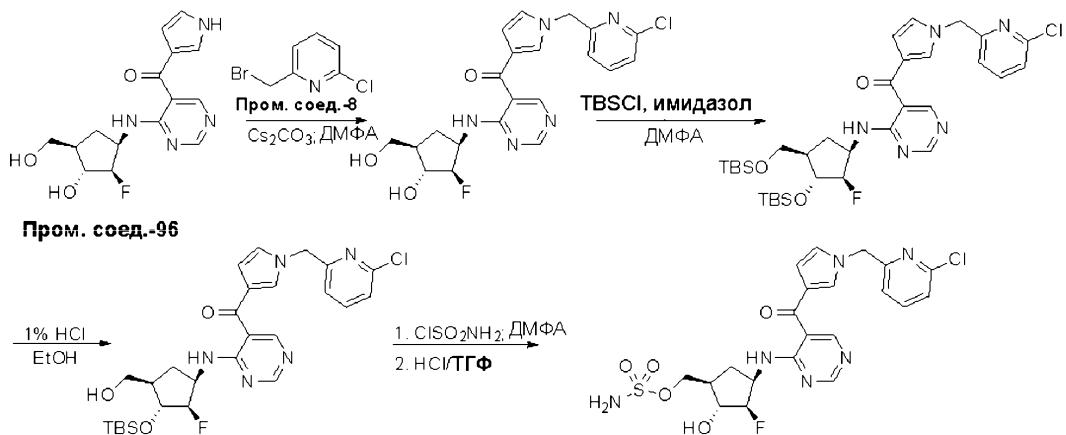
Стадия 3. ТФК водн. и H₃PO₄ водн. представляют собой приемлемые замены для HCl водн.

I-350 и I-364 были получены в виде смеси диастереомеров (фуриловый метил), затем разделены с помощью хиральной ВЭЖХ. I-9 и I-359 также были получены в виде диастереомерной смеси (транс-цикlopропил) и разделены с помощью ВЭЖХ (хиральная колонка) с получением отдельных диастереомеров, соответственно. Абсолютные конфигурации названных стереоцентров неизвестны.

Исходное соединение	№ или название соединения	Данные ЖХМС
	I-41	ЖХМС (FA): $m/z = 524,4$ (M+H).
Промежуточное соединение 22		
	I-222	ЖХМС (FA): $m/z = 498,4$ (M+H).
	I-296	ЖХМС (FA): $m/z = 514,3$ (M+H).
Промежуточное соединение 23		
	I-49	ЖХМС (FA): $m/z = 580,4$ (M+H).
Промежуточное соединение 15		
	I-322	ЖХМС (FA): $m/z = 546,1$ (M+H).
Kong, X. et al., публикация заявки PCT WO 2006/085149		
	I-110	ЖХМС (FA): $m/z = 530,2$ (M+H).
Pelcman, B. et al., публикация заявки PCT WO 2008/110793		
	I-231	ЖХМС (FA): $m/z = 498,4$ (M+H).
Промежуточное соединение 58		
	I-350	ЖХМС (FA): $m/z = 528,4$ (M+H).
Промежуточное соединение 25		
	I-364	ЖХМС (FA): $m/z = 528,4$ (M+H).
Промежуточное соединение 25		
	I-277	ЖХМС (FA): $m/z = 494,4$ (M+H).
Промежуточное соединение 24		
	I-189	ЖХМС (FA): $m/z = 530,3$ (M+H).
Промежуточное соединение 19		
	I-9	ЖХМС (FA): $m/z = 530,1$ (M+H).
Промежуточное соединение 6		
	I-359	ЖХМС (FA): $m/z = 530,1$ (M+H).
Промежуточное соединение 6		

	I-237	ЖХМС (FA): $m/z = 530,4$ (M+H).
Промежуточное соединение 36		
	I-195	ЖХМС (FA): $m/z = 452,5$ (M+H).
	I-188	ЖХМС (FA): $m/z = 521,4$ (M+H).
	I-216	ЖХМС (FA): $m/z = 521,4$ (M+H).
Промежуточное соединение 35		
	I-297	ЖХМС (FA): $m/z = 495,3$ (M+H).
	I-208	ЖХМС (FA): $m/z = 495,4$ (M+H).
Промежуточное соединение 40		
	I-75	ЖХМС (FA): $m/z = 510,5$ (M+H).
Промежуточное соединение 50		
	I-257	ЖХМС (FA): $m/z = 564,1$ (M+H).
Промежуточное соединение 16		
	I-87	ЖХМС (FA): $m/z = 530,1$ (M+H).
Промежуточное соединение 26		
	I-114	ЖХМС (FA): $m/z = 548,1$ (M+H).
Промежуточное соединение 31		
	I-250	ЖХМС (FA): $m/z = 512,2$ (M+H).
Florjancic, A.S. et al., публикация заявки США 2010/0093814		

Пример 93. [(1R,2R,3R,4R)-4-{{[5-({1-[(6-Хлорпиридин-2-ил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)-пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат I-8



Стадия 1. {1-[(6-Хлорпиридин-2-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}(4-{{(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанон.

(4-{{(1R,2R,3R,4R)-2-Фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил}(1Н-пиррол-3-ил)метанон (0,16 г, 0,50 ммоль) растворили в ДМФА (7 мл). К полученному раствору добавили карбонат цезия (0,49 г, 1,5 ммоль) и 2-(бромметил)-6-хлорпиридин (0,15 г, 0,75 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакцию погасили добавлением воды и экстрагировали смесь EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением {1-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}(4-{{(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (0,18 г, 78%).

ЖХМС (FA): m/z=446,0 (M+H).

Стадия 2. (4-{{(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}-2-фторцикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил}{1-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон.

К раствору {1-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}(4-{{(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (0,18 г, 0,39 ммоль) в ДМФА (1,5 мл) добавили имидазол (0,11 г, 1,6 ммоль), затем трет-бутилдиметилсилилхлорид (0,18 г, 1,2 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 24 ч. Затем реакцию погасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением (4-{{(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}-2-фторцикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил}{1-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (0,23 г, 89%).

ЖХМС (FA): m/z=674,1 (M+H).

Стадия 3. (4-{{(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил}{1-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон.

К раствору (4-{{(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил}-2-фторцикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил}{1-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (0,23 г, 0,34 ммоль) в EtOH (12 мл) добавили 1% раствор HCl в EtOH (10 мл, 1,2 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный сосуд закрыли и поместили в холодильник (4°C) на 13 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃. К остатку добавили воду и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением (4-{{(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил}{1-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (0,15 г, 78%).

ЖХМС (FA): m/z=560,1 (M+H).

Стадия 4. [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-{{1-[(6-Хлорпиридин-2-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат I-8.

К раствору (4-{{(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил}{1-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (0,15 г, 0,26 ммоль) и TEA (0,11 мл, 0,79 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавили хлорсульфонамид (61 мг, 0,53 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 4 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ и разбавили водой. Смесь экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный промежуточный сульфамат растворили в ТГФ (7 мл) и добавили к этому раствору HCl (4,0 М в воде; 3 мл, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ с получением [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-{{1-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамата (0,067 г, 49%).

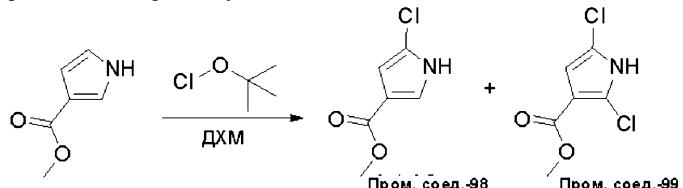
¹Н ЯМР (ДМСО) δ 8,78 (с, 1H), 8,72 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,87 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,71 (т, J=1,8 Гц, 1H), 7,49 (с, 2H), 7,46 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,12 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=2,8, 2,0 Гц, 1H), 6,59 (дд, J=2,9, 1,8 Гц, 1H), 5,54 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,33 (с, 2H), 4,92-4,66 (м, 2H), 4,11 (дд, J=9,7, 6,0 Гц, 1H), 4,02 (дд, J=9,7, 6,9 Гц, 1H), 3,92 (дт, J=9,4, 5,0 Гц, 1H), 2,39-2,27 (м, 1H), 2,22-2,11 (м, 1H), 1,46 (дд, J=22,8, 11,2 Гц, 1H).

ЖХМС (FA): m/z=524,9 (M+H).

Соединения, перечисленные в представленной ниже таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из перечисленных исходных соединений на стадии 1. I-304 и I-357 получили в виде диастереомерной смеси (фуриловый метил), а затем разделили с помощью ВЭЖХ (хиральная колонка). Абсолютная конфигурация неопределенного стереоцентра неизвестна.

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-304	ЖХМС (FA): $m/z = 562,5$ (M+H).
	I-357	ЖХМС (FA): $m/z = 562,5$ (M+H).
	I-5	ЖХМС (FA): $m/z = 496,4$ (M+H).
	I-236	ЖХМС (FA): $m/z = 482,4$ (M+H).
	I-26	ЖХМС (FA): $m/z = 494,4$ (M+H).

Пример 94. Метил-5-хлор-1Н-пиррол-3-карбоксилат, промежуточное соединение 98 и метил-2,5-дихлор-1Н-пиррол-3-карбоксилат, промежуточное соединение 99



Стадия 1. Метил-5-хлор-1Н-пиррол-3-карбоксилат, промежуточное соединение 98 и метил-2,5-дихлор-1Н-пиррол-3-карбоксилат, промежуточное соединение 99.

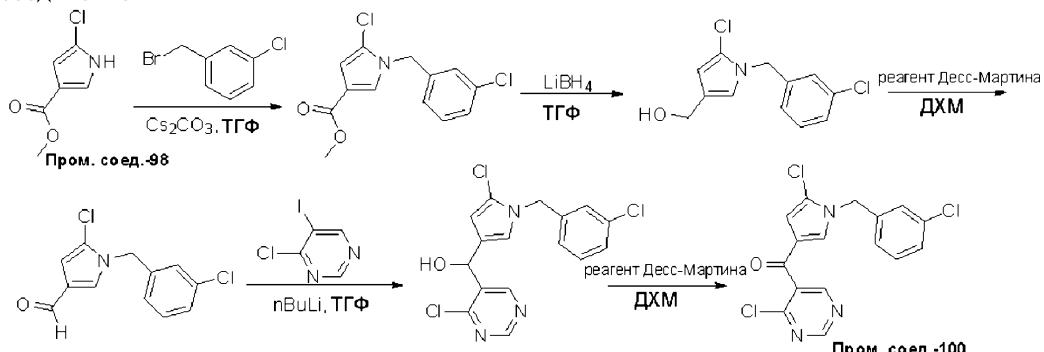
В круглодонную колбу добавили метил-1Н-пиррол-3-карбоксилат (2,1 г, 17 ммоль) и ДХМ (80 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C и по каплям добавили трет-бутилгипохлорит (1,9 мл, 17 ммоль) в ДХМ (30 мл). После завершения добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, затем нагрели до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Затем добавили насыщенный раствор NaHCO₃ и разделили фазы. Органический слой отделили и концентрировали. Неочищенный остаток очистили на силикагеле с получением метил-5-хлор-1Н-пиррол-3-карбоксилата (1,75 г, 65%).

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 7,32 (дд, J=3,0, 1,8 Гц, 1Н), 6,50 (дд, J=2,7, 1,8 Гц, 1Н), 3,83 (с, 3Н).

Выделили также метил-2,5-дихлор-1Н-пиррол-3-карбоксилат (0,41 г, 12%).

ЖХМС (AA): $m/z=194,0$ (M+H).

Пример 95. [5-Хлор-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон, промежуточное соединение 100



Стадия 1. Метил-5-хлор-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-карбоксилат.

В круглодонную колбу добавили метил-5-хлор-1Н-пиррол-3-карбоксилат (0,42 г, 2,6 ммоль), 1-(бромметил)-3-хлорбензол (0,69 мл, 5,3 ммоль), карбонат цезия (4,3 г, 13 ммоль) и ТГФ (58 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Смесь отфильт-

ровали через целин и концентрировали фильтрат. Неочищенный остаток очистили на силикагеле с получением метил-5-хлор-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-карбоксилата (0,68 г, 91%).

ЖХМС (АА): $m/z=284,1$ ($M+H$).

Стадия 2. [5-Хлор-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-ил]метанол.

В круглодонную колбу добавили метил-5-хлор-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-карбоксилат (0,68 г, 2,4 ммоль), ТГФ (21 мл) и тетрагидроборат лития (0,78 г, 36 ммоль). Полученную реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 дней. Затем реакционную смесь оставили остывать до комнатной температуры и добавили MeOH (5 мл), чтобы погасить реакцию. Затем смесь концентрировали и добавили воду. Смесь экстрагировали ДХМ (2x) и высушивали объединенные экстракты над $MgSO_4$, отфильтровали и концентрировали с получением [5-хлор-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-ил]метанола (0,57 г, 93%).

ЖХМС (АА): $m/z=256,1$ ($M+H$).

Стадия 3. 5-Хлор-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-карбальдегид.

В круглодонную колбу добавили [5-хлор-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-ил]метанол (0,57 г, 2,2 ммоль), ДХМ (24 мл) и периодинан Десс-Мартина (1,9 г, 4,5 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь отфильтровали через целин и концентрировали фильтрат. Неочищенный остаток очистили на силикагеле с получением 5-хлор-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-карбальдегида (0,28 г, 50%).

ЖХМС (АА): $m/z=254,1$ ($M+H$).

Стадия 4. [5-Хлор-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

В высушеннную на горелке круглодонную колбу с мешалкой добавили 4-хлор-5-йодпиримидин (0,29 г, 1,2 ммоль), растворенный в ТГФ (4,2 мл). Колбу продули аргоном и охладили до $-78^{\circ}C$. К полученному раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М в гексане; 1,0 мл, 2,5 ммоль) при $-78^{\circ}C$ и перемешивали смесь в течение 10 мин. К полученной смеси по каплям добавили 5-хлор-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-карбальдегид (0,28 г, 1,1 ммоль), растворенный в ТГФ (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при $-78^{\circ}C$ в течение 2 ч. Реакцию погасили раствором уксусной кислоты (0,2 мл) в ТГФ (15 мл) при $-78^{\circ}C$. После нагревания до комнатной температуры к смеси добавили воду, а затем экстрагировали EtOAc (3x). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением [5-хлор-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанола (0,25 г, 62%).

ЖХМС (АА): $m/z=368,0$ ($M+H$).

Стадия 5. [5-Хлор-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон, промежуточное соединение 100.

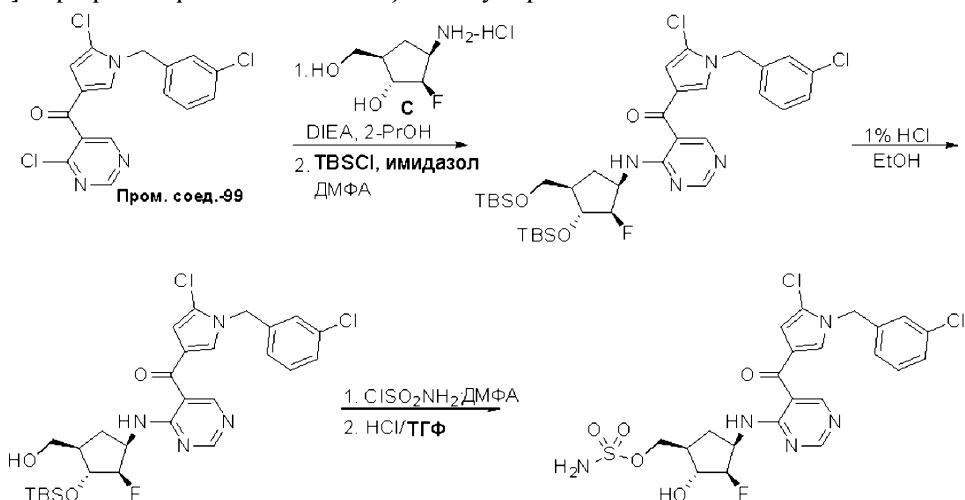
В круглодонную колбу добавили [5-хлор-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанол (0,25 г, 0,68 ммоль), ДХМ (4,4 мл) и периодинан Десс-Мартина (0,35 г, 0,8 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь отфильтровали через целин и концентрировали фильтрат. Неочищенный остаток очистили на силикагеле с получением [5-хлор-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанона (0,22 г, 88%).

ЖХМС (АА): $m/z=365,9$ ($M+H$).

Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанных исходных соединений:

Исходное соединение	Исходное соединение	Название / № соединения	Данные ЖХМС
		{5-хлор-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}(4-хлорпиримидин-5-ил)метанон / Промежуточное соединение 101	ЖХМС (FA): $m/z = 396,1$ ($M+H$).
		[1-(3-Бромбензил)-2,5-дихлор-1Н-пиррол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон / Промежуточное соединение 102	--
		(4-хлорпиримидин-5-ил){5-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон / Промежуточное соединение 103	ЖХМС (FA): $m/z = 376,3$ ($M+H$).
		(4-хлорпиримидин-5-ил){4-метил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон / Промежуточное соединение 104	ЖХМС (FA): $m/z = 376,3$ ($M+H$).

Пример 96. {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{2-Хлор-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентенил}метилсульфамат I-61



Стадия 1. (4-{{(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-{{[трет-бутил(диметил)силил]-окси}метил}-2-фторцикlopентил}амино}пиридин-5-ил][5-хлор-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-ил]метанон.

[5-Хлор-1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон (0,22 г, 0,60 ммоль) и (1R,2R,3R,5R)-3-амино-2-фтор-5-(гидроксиметил)цикlopентанола гидрохлорид (0,13 г, 0,72 ммоль) взвесили в реакционный сосуд. К полученной смеси добавили 2-пропанол (2,5 мл) и DIEA (0,37 мл, 2,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт растворили в ДМФА (25 мл). К полученному раствору добавили имидазол (0,33 г, 4,8 ммоль), затем трет-бутилдиметилсилхлорид (0,54 г, 3,6 ммоль)

при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 20 ч. Затем реакционную смесь отфильтровали для удаления твердых веществ и концентрировали фильтрат. Остаток очистили на силикагеле с получением (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил][5-хлор-1-(3-хлорбензил)-1H-пиррол-3-ил]метанона (0,24 г, 56%).

Стадия 2. (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)-цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил][5-хлор-1-(3-хлорбензил)-1H-пиррол-3-ил]метанон.

К раствору (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)[5-хлор-1-(3-хлорбензил)-1H-пиррол-3-ил]метанона (0,24 г, 0,34 ммоль) в EtOH (22 мл) добавили 1% раствор HCl в EtOH (11,2 мл, 1,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный сосуд закрыли и оставили стоять в морозильной камере (-20°C) в течение 40 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃. К остатку добавили воду и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток высушили под высоким вакуумом с получением (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил][5-хлор-1-(3-хлорбензил)-1H-пиррол-3-ил]метанона (0,19 г, 94%).

ЖХМС (FA): m/z =593,0 (M+H).

Стадия 3. {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{[2-Хлор-1-(3-хлорбензил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-61.

К раствору (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)-цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)[5-хлор-1-(3-хлорбензил)-1H-пиррол-3-ил]метанона (0,19 г, 0,32 ммоль) и TEA (0,13 мл, 0,96 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавили хлорсульфонамид (74 мг, 0,64 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 1 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ и разбавили водой. Смесь экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный промежуточный сульфамат растворили в ТГФ (1,4 мл). К раствору добавили воду (1,0 мл) и концентрированную HCl (0,42 мл, 5,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили промышленной ВЭЖХ с получением {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{[2-хлор-1-(3-хлорбензил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамата (61 мг, 34%).

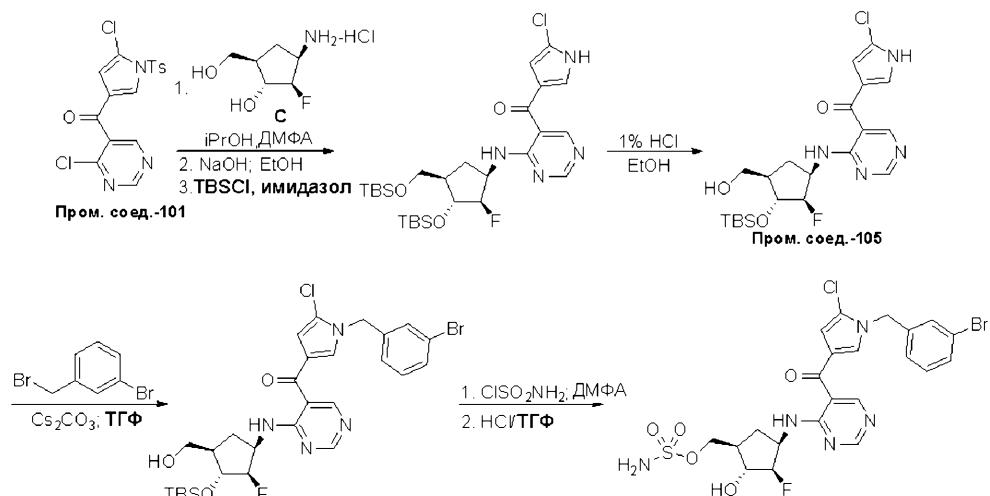
¹Н ЯМР (ДМСО) δ 8,81 (с, 1H), 8,73 (д, J =7,6 Гц, 1H), 8,69 (с, 1H), 7,92 (д, J =2,1 Гц, 1H), 7,47-7,35 (м, 2H), 7,32 (д, J =1,8 Гц, 1H), 7,21-7,06 (м, 1H), 6,67 (д, J =2,1 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,96-4,62 (м, 2H), 4,17-4,08 (м, 1H), 4,07-3,99 (м, 1H), 3,98-3,87 (м, 1H), 2,40-2,26 (м, 1H), 2,25-2,10 (м, 1H), 1,55-1,39 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z =558,2 (M+H).

Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанных исходных соединений:

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
 Промежуточное соединение 102	I-105	ЖХМС (FA): m/z = 638,0 (M+H).
 Промежуточное соединение 93	I-147	ЖХМС (FA): m/z = 524,4 (M+H).

Пример 97. {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{1-(3-Бромбензил)-5-хлор-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-244



Стадия 1. (4-{{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиридин-5-ил}(5-хлор-1Н-пиррол-3-ил)метанон.

В круглодонную колбу добавили {5-хлор-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}(4-хлорпиридин-5-ил)метанон (2,25 г, 5,7 ммоль), (1R,2R,3R,5R)-3-амино-2-фтор-5-(гидроксиметил)цикlopентанола гидрохлорид (1,26 г, 6,8 ммоль), изопропиловый спирт (40 мл) и DIEA (3,5 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Затем смесь концентрировали. Неочищенный продукт растворили в EtOH (30 мл) и добавили гидроксид натрия (0,86 г, 21 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 70 ч. Затем смесь концентрировали и добавили ДХМ (60 мл), имидазол (2,9 г, 42 ммоль) и трет-бутилдиметилсиланхлорид (5,6 г, 37 ммоль). Затем полученную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Смесь отфильтровали и концентрировали фильтрат. Неочищенный остаток очистили на силикагеле с получением (4-{{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиридин-5-ил}(5-хлор-1Н-пиррол-3-ил)метанона (2,0 г, 64%).

ЖХМС (АА): m/z=583,2 (M+H).

Стадия 2. (4-{{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил}(5-хлор-1Н-пиррол-3-ил)метанон.

К раствору (4-{{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиридин-5-ил}(5-хлор-1Н-пиррол-3-ил)метанона (1,4 г, 2,4 ммоль) в EtOH (40 мл) добавили 1% раствор HCl в EtOH (350 мл, 42 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный сосуд закрыли и оставили стоять в морозильной камере (-20°C) в течение 40 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃, а затем концентрировали смесь. К остатку добавили воду и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением (4-{{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}-пиридин-5-ил}(5-хлор-1Н-пиррол-3-ил)метанона (0,53 г, 47%).

ЖХМС (АА): m/z=469,1 (M+H).

Стадия 3. [1-(3-Бромбензил)-5-хлор-1Н-пиррол-3-ил](4-{{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанон.

В круглодонную колбу добавили (4-{{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил}(5-хлор-1Н-пиррол-3-ил)метанон (0,26 г, 0,55 ммоль), 3-бромбензилбромид (0,25 г, 1,0 ммоль), карбонат цезия (0,9 г, 2,8 ммоль) и ТГФ (12 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь отфильтровали через целит и концентрировали фильтрат. Неочищенный остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-5-хлор-1Н-пиррол-3-ил](4-{{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанона (0,34 г, 96%).

ЖХМС (АА): m/z=639,2 (M+H).

Стадия 4. {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{[1-(3-Бромбензил)-5-хлор-1Н-пиррол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-244.

К раствору [1-(3-бромбензил)-5-хлор-1Н-пиррол-3-ил](4-{{[(1R,2R,3R,4R)-3-{{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-5-ил)метанона (0,26 мг, 0,55 ммоль) и TEA (0,2 мл, 1,6 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавили хлорсульфонамид (0,12 мг, 1,1 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 1 ч. Затем реакционную смесь концентри-

ровали. Неочищенный промежуточный сульфамат растворили в ТГФ (2,3 мл). К раствору добавили воду (1,7 мл) и концентрированную HCl (0,7 мл, 8,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Затем смесь концентрировали добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[1-(3-бромбензил)-5-хлор-1Н-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамата (0,28 г, 87%).

¹H ЯМР (ДМСО) δ 8,81 (c, 1H), 8,72 (t, J=7,3 Гц, 1H), 8,69 (c, 1H), 7,96 (c, 1H), 7,92 (d, J=2,1 Гц, 1H), 7,60-7,43 (m, 4H), 7,34 (t, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (dd, J=17,6, 5,8 Гц, 1H), 6,67 (d, J=2,1 Гц, 1H), 5,55 (d, J=5,1 Гц, 1H), 5,29 (c, 2H), 4,95-4,61 (m, 2H), 4,17-4,08 (m, 1H), 4,07-4,00 (m, 1H), 3,99-3,87 (m, 1H), 2,40-2,27 (m, 1H), 2,26-2,08 (m, 1H), 1,56-1,38 (m, 1H).

ЖХМС (AA): $m/z=602,2$ ($M+H$).

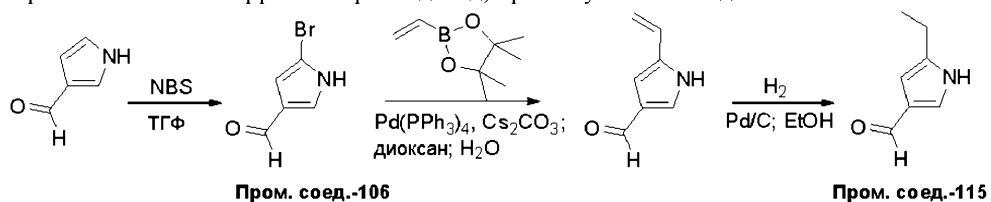
Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из перечисленных исходных соединений, использованных на стадии 3. На описанных реакционных стадиях могут быть использованы следующие альтернативные условия.

Стадия 3. K_2CO_3 вместо Cs_2CO_3 ; ДМФА вместо ТГФ.

Стадия 4. ТФК водн. вместо HCl водн.

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-320	ЖХМС (FA): $m/z = 620,0$ ($M+H$).
	I-148	ЖХМС (FA): $m/z = 583,0$ ($M+H$).
	I-36	ЖХМС (FA): $m/z = 582,0$ ($M+H$).
	I-184	ЖХМС (FA): $m/z = 592,1$ ($M+H$).
	I-310	ЖХМС (FA): $m/z = 649,9$ ($M+H$).
	I-254	ЖХМС (FA): $m/z = 549,9$ ($M+H$).
Промежуточное соединение 23		

Пример 98. 5-Этил-1Н-пиррол-3-карбальдегид, промежуточное соединение 115



Стадия 1. 5-Бром-1Н-пиррол-3-карбальдегид, промежуточное соединение 106.

Раствор 1Н-пиррол-3-карбальдегида (0,63 г, 6,6 ммоль) в ТГФ (15 мл) охладили до -78°C. Добавили N-бромусукцинимид (1,2 г, 6,7 ммоль) и пиридин (~1 каплю) и перемешивали смесь при той же температуре в течение 5 мин. Затем смесь нагрели до 0°C и перемешивали в течение 2 ч. Затем смесь охладили до -78°C и добавили дополнительное количество N-бромусукцинимида (0,9 г, 5,0 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 10 мин при -78°C, затем нагрели до 0°C и перемешивали в течение 2 ч. К реакционной смеси добавили воду и экстрагировали смесь EtOAc. Экстракт промыли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и водой, высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали под пониженным давлением. Затем остаток очистили на силикагеле с получением 5-бром-1Н-пиррол-3-карбальдегида (0,51 г, 44%).

¹H ЯМР (MeOD) δ 9,59 (с, 1H), 7,57 (д, J=1,8 Гц, 1H), 6,56 (д, J=1,7 Гц, 1H).

Стадия 2. 5-Винил-1Н-пиррол-3-карбальдегид.

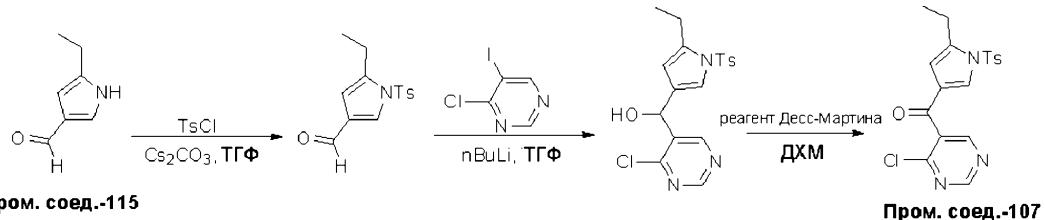
В реакционный сосуд добавили 5-бром-1Н-пиррол-3-карбальдегид (0,47 г, 2,7 ммоль), пинаколовый эфир винилбороновой кислоты (1,0 мл, 5,4 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (0,62 г, 0,54 ммоль), карбонат цезия (3,5 г, 10,8 ммоль), 1,4-диоксан (25 мл) и воду (2,1 мл). Смесь закрыли и нагревали при 145°C в течение 60 мин в микроволновом реакторе. Реакционную смесь отфильтровали и концентрировали фильтрат. Неочищенный остаток очистили на силикагеле с получением 5-винил-1Н-пиррол-3-карбальдегида (0,32 г, 98%).

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 9,80 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=3,1, 1,6 Гц, 1H), 6,66 (с, 1H), 6,57(дд, J=17,8, 11,2 Гц, 1H), 5,44 (д, J=17,8 Гц, 1H), 5,19 (д, J=11,3 Гц, 1H).

Стадия 3. 5-Этил-1Н-пиррол-3-карбальдегид, промежуточное соединение 115.

В круглодонную колбу добавили 5-винил-1Н-пиррол-3-карбальдегид (0,55 г, 4,5 ммоль), EtOH (15,0 мл, 257 ммоль) и палладий на углероде (10% на углероде; 0,12 г). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере водорода. Смесь отфильтровали через слой целита и концентрировали фильтрат с получением 5-этил-1Н-пиррол-3-карбальдегида (0,50 г, 89%).

Пример 99. (4-Хлорпиримидин-5-ил){5-этил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон, промежуточное соединение 107



Стадия 1. 5-Этил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-карбальдегид.

В круглодонную колбу добавили п-толуолсульфонилхлорид (0,77 г, 4,1 ммоль), 5-этил-1Н-пиррол-3-карбальдегид (0,50 г, 4,1 ммоль), карбонат цезия (4,6 г, 14 ммоль) и ТГФ (8,8 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем смесь отфильтровали и разбавили фильтрат EtOAc, промыли водой и концентрировали. Неочищенный остаток очистили на силикагеле с получением 5-этил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-карбальдегида (0,10 г, 9%).

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 9,83-9,76 (м, 1H), 7,96 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,75-7,70 (м, 2H), 7,35 (дд, J=8,6, 0,6 Гц, 2H), 6,42 (д, J=1,5 Гц, 1H), 2,65 (кд, J=7,4, 1,2 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,16 (т, J=7,4 Гц, 3H).

Стадия 2. (4-Хлорпиримидин-5-ил){5-этил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанол.

В высушеннную на горелке круглодонную колбу с мешалкой добавили 4-хлор-5-йодпиримидин (0,095 г, 0,4 ммоль), растворенный в ТГФ (10 мл). Колбу продули аргоном и охладили до -78°C. К полученному раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М в гексане; 0,33 мл, 0,83 ммоль) при -78°C и перемешивали смесь в течение 5 мин. К полученной смеси по каплям добавили 5-этил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-карбальдегид (0,10 г, 0,36 ммоль), растворенный в ТГФ (1,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакцию погасили раствором уксусной кислоты (0,06 мл) в ТГФ (15 мл), затем оставили нагреваться до комнатной температуры. Смесь разбавили водой и затем экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением (4-хлорпиримидин-5-ил){5-этил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанола (0,090 г, 64%).

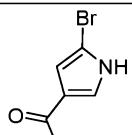
ЖХМС (AA): m/z=391,9 (M+H).

Стадия 3. (4-Хлорпиримидин-5-ил){5-этил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон, промежуточное соединение 107.

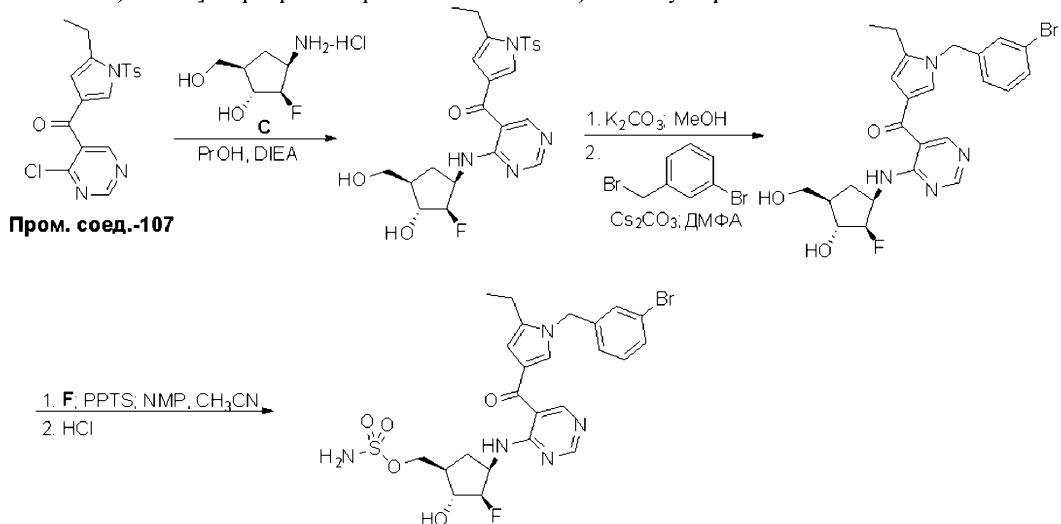
В круглодонную колбу добавили (4-хлорпиримидин-5-ил){5-этил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанол (0,090 г, 0,23 ммоль), ДХМ (5,9 мл) и периодинан Десс-Мартина (0,10 г, 0,24 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь отфильтровали через целит и концентрировали фильтрат. Неочищенный остаток очистили на силикагеле с получением (4-хлорпиримидин-5-ил){5-этил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (0,076 г, 85%).

ЖХМС (AA): m/z=389,9 (M+H).

Соединение, указанное в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя на стадии 1 из указанного исходного соединения:

Исходное соединение	Название или № соединения	Данные ЖХМС
 Промежуточное соединение 106	{5-Бром-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил} (4-хлорпиримидин-5-ил)метанон / Промежуточное соединение 108	ЖХМС (FA): m/z = 442,2 (M+H).

Пример 100. $\{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(1-(3-Бромбензил)-5-этил-1H-пиррол-3-ил]карбонил)-пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил\}метилсульфамат I-187$



Стадия 1. (5-Этил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-пиррол-3-ил)(4-[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино)пиrimидин-5-ил)метанон.

(4-Хлорпиrimидин-5-ил){5-этил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-пиррол-3-ил}метанон (0,076 г, 0,19 ммоль) и (1R,2R,3R,5R)-3-амино-2-фтор-5-(гидроксиметил)цикlopентанола гидрохлорид (0,0398 г, 0,214 ммоль) взвесили в реакционный сосуд объемом 20 мл. К полученной смеси добавили 2-пропанол (2 мл) и DIEA (0,13 мл, 0,72 ммоль). Полученную смесь закрыли и перемешивали содержимое сосуда при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и очистили неочищенный продукт на силикагеле с получением {5-этил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-пиррол-3-ил}(4-[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино)пиrimидин-5-ил)метанона (0,095 г, 97%).

ЖХМС (AA): m/z=503,3 (M+H).

Стадия 2. 1-(3-Бромбензил)-5-этил-1H-пиррол-3-ил](4-[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино)пиrimидин-5-ил)метанон.

В круглодонную колбу добавили {5-этил-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-пиррол-3-ил}(4-[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино)пиrimидин-5-ил)метанон (0,095 г, 0,19 ммоль), растворенный в метаноле (3 мл). Добавили карбонат калия (0,13 г, 0,95 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь концентрировали и растворили полученный неочищенный детозилированный пиррол [ЖХМС (AA): m/z=349,0 (M+H)] в ТГФ (25 мл). Добавили 3-бромбензилбромид (0,057 г, 0,23 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и добавили воду и EtOAc. Органический слой отделили, высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением 1-(3-бромбензил)-5-этил-1H-пиррол-3-ил](4-[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино)пиrimидин-5-ил)метанона (0,038 г, 39%).

ЖХМС (AA): m/z=517,2 (M+H).

Стадия 3. {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(1-(3-Бромбензил)-5-этил-1H-пиррол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-187.

1-(3-Бромбензил)-5-этил-1H-пиррол-3-ил](4-[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино)пиrimидин-5-ил)метанон (0,038 г, 0,073 ммоль) растворили в NMP (0,7 мл) и ацетонитриле (0,3 мл). К полученному раствору одной порцией добавили PPTS (18 мг, 0,07 ммоль), затем добавили (4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]окт-1-илсульфонил)(трет-бутоксикарбонил)азанида-1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (1:1) гидрохлорид (F) (0,065 г, 0,15 ммоль). После завершения реакции добавили воду (3 мл) и концентрированную HCl (2 мл, 24 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ в воде. После разбавления смеси водой ее экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили препаративной ВЭЖХ с получением {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(1-(3-бромбензил)-5-этил-1H-пиррол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамата (9 мг, 20%).

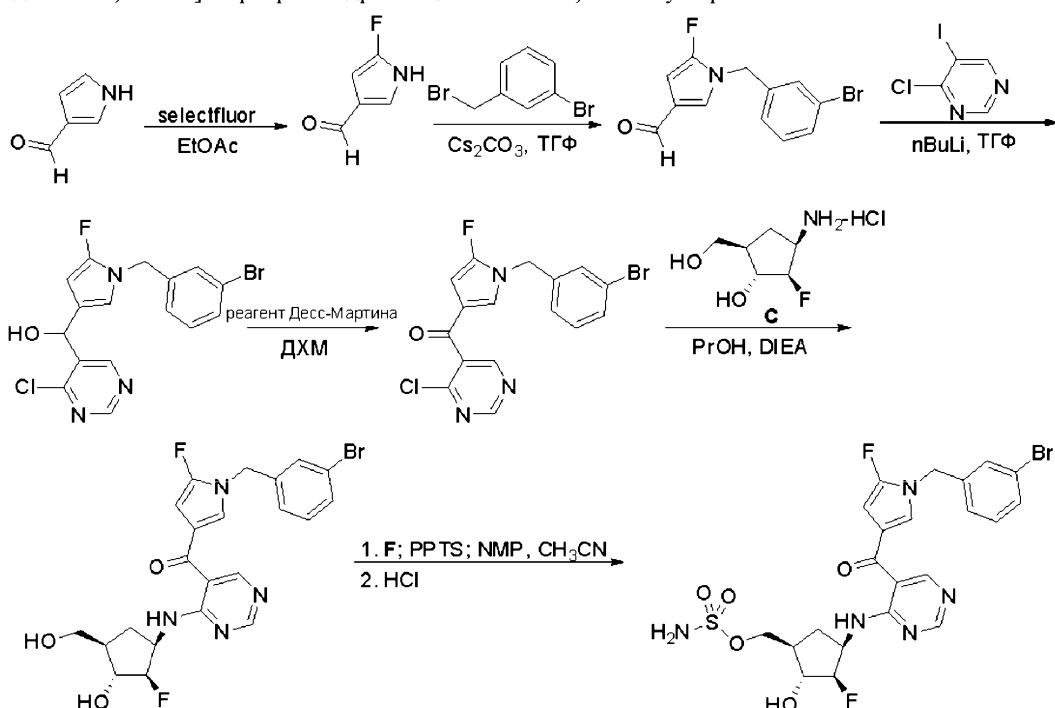
¹Н ЯМР (MeOD) δ 8,78 (с, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,51-7,43 (м, 2H), 7,33-7,24 (м, 2H), 7,12-7,03 (м, 1H), 6,45 (д, J=10,6 Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,89 (м, 2H), 4,30-4,05 (м, 3H), 2,49 (дд, J=15,4, 7,0 Гц, 2H), 2,38-2,24 (м, 1H), 1,71-1,33 (м, 2H), 1,22 (т, J=7,5 Гц, 3H).

ЖХМС (AA): m/z=596,4 (M+H).

Соединения, перечисленные в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанных исходных соединений:

Исходное соединение	№ или название соединения	Данные ЖХМС
	I-149	ЖХМС (FA): $m/z = 582,4$ ($M+H$).
	I-272	ЖХМС (FA): $m/z = 648,1$ ($M+H$).
	I-71	ЖХМС (FA): $m/z = 582,3$ ($M+H$).

Пример 101. $\{(1R,2R,3R,4R)-4-[5-(1-(3-Бромбензил)-5-фтор-1H-пиррол-3-ил)карбонил]-3-аминопримидин-4-ил]амино\}-3\text{-фтор-2-гидроксицикlopентил\}метилсульфамат$ I-44



Стадия 1. 5-Фтор-1H-пиррол-3-карбальдегид.

В круглодонную колбу добавили 1H-пиррол-3-карбальдегид (0,96 г, 10 ммоль), 1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазониабицикло[2.2.2]октана бис-(тетрафторборат) (12,5 г, 35 ммоль) и EtOAc (80 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при 65°C в течение 18 ч. Добавили дополнительное количество 1-хлорметил-4-фтор-1,4-диазониабицикло[2.2.2]октана бис-(тетрафторбората) (9,6 г, 27 ммоль) и перемешивали смесь при 65°C еще 24 ч. Затем смесь отфильтровали через целик и промыли фильтрат во-

дой. Органический слой отделили и концентрировали. Затем неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением 5-фтор-1Н-пиррол-3-карбальдегида (0,19 г, 17%).

¹Н ЯМР (ДМСО) δ 12,37 (с, 1Н), 9,61-9,54 (м, 1Н), 7,34 (дт, J=3,0, 2,1 Гц, 1Н), 5,86 (дт, J=4,2, 2,2 Гц, 1Н).

Стадия 2. 1-(3-Бромбензил)-5-фтор-1Н-пиррол-3-карбальдегид.

В круглодонную колбу добавили 5-фтор-1Н-пиррол-3-карбальдегид (0,19 г, 1,7 ммоль), 3-бромбензилбромид (0,85 г, 3,4 ммоль), карбонат цезия (1,7 г, 5,1 ммоль) и ТГФ (26 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем смесь отфильтровали через целит и концентрировали фильтрат. Затем неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением 1-(3-бромбензил)-5-фтор-1Н-пиррол-3-карбальдегида (0,38 г, 79%).

ЖХМС (АА): m/z=282,2 (M+H).

Стадия 3. [1-(3-Бромбензил)-5-фтор-1Н-пиррол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанол.

В высушенную на горелке круглодонную колбу с мешалкой добавили 4-хлор-5-йодпиримидин (0,19 г, 0,78 ммоль), растворенный в ТГФ (20 мл). Колбу продули аргоном и охладили до -78°C. К полученному раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М в гексане; 0,65 мл, 1,6 ммоль) при -78°C и перемешивали смесь в течение 5 мин. К полученной смеси по каплям добавили 1-(3-бромбензил)-5-фтор-1Н-пиррол-3-карбальдегид (0,20 г, 0,71 ммоль), растворенный в ТГФ (2,7 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 5 мин, затем погасили раствором уксусной кислоты (0,12 мл) в ТГФ (15 мл). Затем смесь оставили нагреваться до комнатной температуры и разбавили смесь водой, а затем экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-5-фтор-1Н-пиррол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанола (0,21 г, 75%).

ЖХМС (АА): m/z=398,2 (M+H).

Стадия 4. [1-(3-Бромбензил)-5-фтор-1Н-пиррол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон.

В круглодонную колбу добавили [1-(3-бромбензил)-5-фтор-1Н-пиррол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанол (0,21 г, 0,53 ммоль), ДХМ (3,5 мл) и периодинан Десс-Мартина (0,24 г, 0,55 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем отфильтровали через целит и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением [1-(3-бромбензил)-5-фтор-1Н-пиррол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанона (0,18 г, 86%).

ЖХМС (АА): m/z=396,2 (M+H).

Стадия 5. [1-(2-Бромбензил)-5-фтор-1Н-пиррол-3-ил](4-[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино)пиридин-5-ил)метанон.

[1-(3-Бромбензил)-5-фтор-1Н-пиррол-3-ил](4-хлорпиримидин-5-ил)метанон (0,18 г, 0,46 ммоль) и (1R,2R,3R,5R)-3-амино-2-фтор-5-(гидроксиметил)цикlopентанола гидрохлорид (0,0931 г, 0,502 ммоль) взвесили в реакционный сосуд объемом 20 мл. К полученной смеси добавили 2-пропанол (3,2 мл) и DIEA (0,28 мл, 1,6 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакционную смесь концентрировали и очистили неочищенный продукт на силикагеле с получением [1-(2-бромбензил)-5-фтор-1Н-пиррол-3-ил](4-[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино)пиридин-5-ил)метанона (0,17 г, 73%).

ЖХМС (АА): m/z=509,2 (M+H).

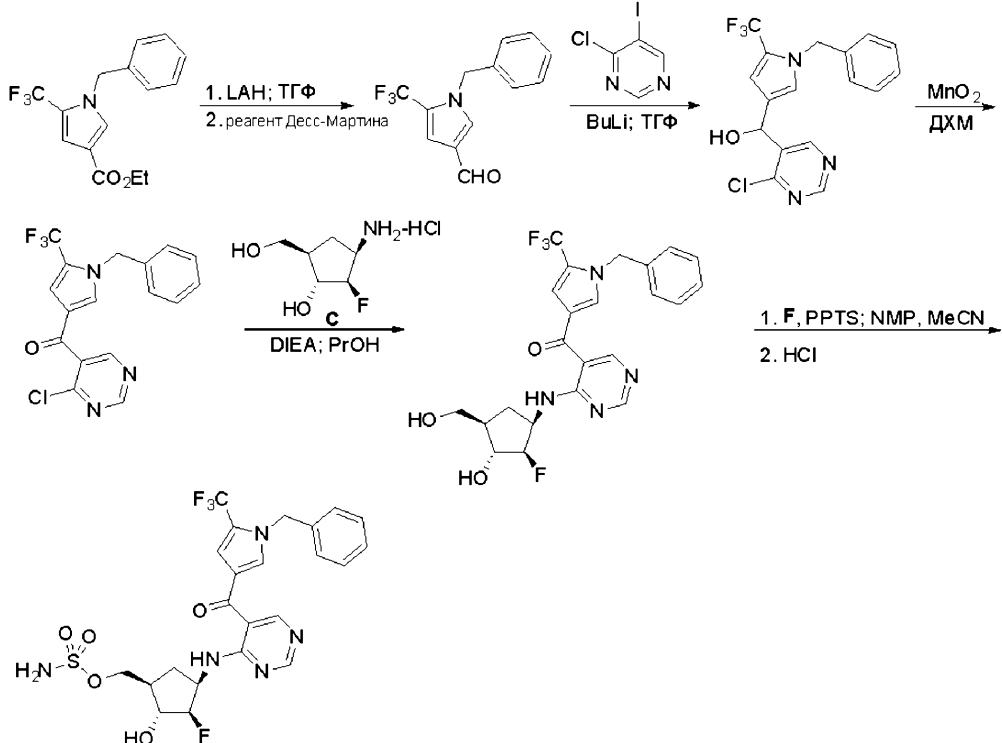
Стадия 6. {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(1-(3-Бромбензил)-5-фтор-1Н-пиррол-3-ил)карбонил]пиридин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-44.

[1-(2-Бромбензил)-5-фтор-1Н-пиррол-3-ил](4-[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино)пиридин-5-ил)метанон (0,17 г, 0,34 ммоль) растворили в NMP (3 мл) и ацетонитриле (1,5 мл). К полученному раствору одной порцией добавили PPTS (84 мг, 0,34 ммоль), затем добавили (4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]окт-1-илсульфонил)(трет-бутоксикарбонил)-азанида-1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (1:1) гидрохлорид (F) (0,37 г, 0,84 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре добавили воду (3 мл) и концентрированную HCl (2 мл, 24 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ в воде. После разбавления смеси водой ее экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили препаративной ВЭЖХ с получением {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(1-(3-бромбензил)-5-фтор-1Н-пиррол-3-ил)карбонил]пиридин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамата (40 мг, 20%).

¹Н ЯМР (ДМСО) δ 8,80 (с, 1Н), 8,68 (с, 1Н), 8,64 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,59-7,47 (м, 3Н), 7,39-7,31 (м, 1Н), 7,26 (д, J=7,7 Гц, 1Н), 6,16-6,07 (м, 1Н), 5,21 (с, 2Н), 4,91-4,63 (м, 2Н), 4,17-4,07 (м, 1Н), 4,06-3,99 (м, 1Н), 3,98-3,85 (м, 1Н), 2,38-2,26 (м, 1Н), 2,25-2,10 (м, 1Н), 1,56-1,33 (м, 1Н).

ЖХМС (АА): m/z=586,2 (M+H).

Пример 102. $\{(1R,2R,3R,4R)-4-[5-([1\text{-Бензил-5-(трифторметил)-1H-пиррол-3-ил}]\text{карбонил})\text{-пиридин-4-ил})\text{амино}\}\text{-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}\}$ метилсульфамат I-94



Стадия 1. 1-Бензил-5-(трифторметил)-1H-пиррол-3-карбальдегид.

Алюмогидрид лития (1,0 М в ТГФ; 3,2 мл, 3,2 ммоль) добавили к охлажденному на ледяной бане раствору этил-1-бензил-5-(трифторметил)-1H-пиррол-3-карбоксилата (описание синтеза см.: Padwa, et al. J. Org. Chem. 1982, 786) в эфире (30 мл). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 45 мин. Затем реакцию погасили водой (~3 мл) при 0°C. Добавили Na₂SO₄ додекагидрат (~5 г) вместе с ~30 мл EtOAc и оставили смесь нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали в течение ночи. Смесь отфильтровали и промыли твердое вещество EtOAc. Затем фильтрат концентрировали и растворили неочищенный продукт в ДХМ (37 мл). К полученному раствору добавили периодинан Десс-Мартина (2,66 г, 6,3 ммоль) и перемешивали полученную суспензию при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали и очистили неочищенный материал на силикагеле с получением 1-бензил-5-(трифторметил)-1H-пиррол-3-карбальдегида (288 мг, 36%).

ЖХМС (FA): m/z=255 (M+H).

Стадия 2. [1-Бензил-5-(трифторметил)-1H-пиррол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанол.

В высушеннную на горелке круглодонную колбу с мешалкой в атмосфере аргона добавили 4-хлор-5-йодпиридин (242 мг, 1,0 ммоль) и растворили его в ТГФ (7 мл). Колбу охладили до -78°C. К полученному раствору по каплям добавили н-бутиллитий (2,5 М в гексане; 0,80 мл, 2,0 ммоль) при -78°C и перемешивали смесь в течение 30 мин. К полученной смеси по каплям добавили 1-бензил-5-(трифторметил)-1H-пиррол-3-карбальдегид (0,28 г, 1,1 ммоль), растворенный в ТГФ (3,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакцию погасили насыщенным раствором NH₄Cl и затем экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением [1-бензил-5-(трифторметил)-1H-пиррол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанола (330 мг, 89%).

ЖХМС (FA): m/z=368 (M+H).

Стадия 3. [1-Бензил-5-(трифторметил)-1H-пиррол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанон.

К раствору [1-бензил-5-(трифторметил)-1H-пиррол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанола (0,30 г, 0,82 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавили оксид марганца(IV) (0,85 г, 9,8 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровали через слой целиита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество ДХМ. Затем фильтрат концентрировали in vacuo и очистили остаток на силикагеле с получением [1-бензил-5-(трифторметил)-1H-пиррол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанона (290 мг, 92%).

ЖХМС (FA): m/z=366 (M+H).

Стадия 4. [1-Бензил-5-(трифторметил)-1Н-пиррол-3-ил](4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанон.

[1-Бензил-5-(трифторметил)-1Н-пиррол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанон (290 мг, 0,86 ммоль) и (1R,2R,3R,5R)-3-амино-2-фтор-5-(гидроксиметил)цикlopентанола гидрохлорид (0,18 г, 0,95 ммоль) взвесили в реакционный сосуд объемом 20 мл. К полученной смеси добавили 1-пропанол (9,5 мл) и DIEA (0,41 мл, 2,4 ммоль). Полученную смесь закрыли и перемешивали содержимое сосуда при нагревании при 50°C в течение 16 ч. Затем реакционную смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали реакционную смесь. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением [1-бензил-5-(трифторметил)-1Н-пиррол-3-ил](4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанона (0,34 г, 83%).

ЖХМС (FA): m/z=479 (M+H).

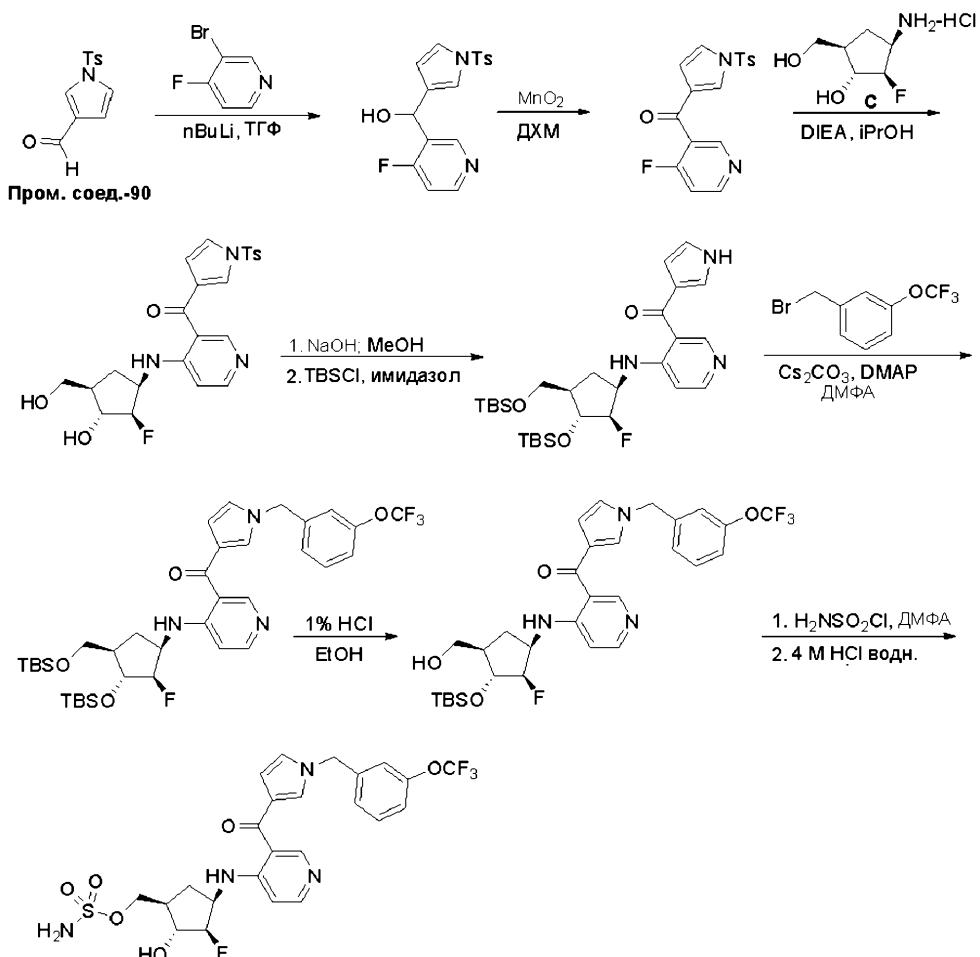
Стадия 5. {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[1-Бензил-5-(трифторметил)-1Н-пиррол-3-ил]карбонил}-пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-94.

[1-Бензил-5-(трифторметил)-1Н-пиррол-3-ил](4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиrimидин-5-ил)метанон (0,15 г, 0,31 ммоль) растворили в NMP (1,5 мл) и ацетонитриле (0,77 мл). К полученному раствору одной порцией добавили PPTS (79 мг, 0,31 ммоль), затем добавили (4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]окт-1-илсульфонил)(трет-бутоксикарбонил)-азанида-1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (1:1) гидрохлорид (F) (0,28 г, 0,63 ммоль). Через 1 ч добавили дополнительное количество (4-аза-1-азониабицикло[2.2.2]окт-1-илсульфонил)(трет-бутоксикарбонил)-азанида-1,4-диазабицикло[2.2.2]октана (1:1) гидрохлорида (F) (50 мг, 0,12 ммоль) и продолжали перемешивать при комнатной температуре еще 2 ч. После завершения реакции реакцию погасили добавлением воды. Смесь экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Затем неочищенный промежуточный Вос-защищенный сульфамат растворили в ацетонитриле (1,5 мл) при комнатной температуре. Добавили концентрированную HCl (0,74 мл, 8,8 ммоль) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ в воде. После разбавления смеси водой ее экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили препаративной ВЭЖХ с получением {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[1-бензил-5-(трифторметил)-1Н-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамата (98 мг, 55%).

¹Н ЯМР (ДМСО) δ 8,84 (с, 1H), 8,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,06 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,51 (с, 2H), 7,42-7,24 (м, 3H), 7,21-7,10 (м, 3H), 5,57 (с, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,94-4,63 (м, 2H), 4,12 (дд, J=9,8, 6,0 Гц, 1H), 4,03 (дд, J=9,7, 6,9 Гц, 1H), 3,94 (дд, J=21,9, 4,3 Гц, 1H), 2,40-2,27 (м, 1H), 2,24-2,12 (м, 1H), 1,55-1,42 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z=558,4 (M+H).

Пример 103. [(1R,2R,3R,4R)-3-Фтор-2-гидрокси-4-{[3-({1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат I-132



Стадия 1. (4-Фторпиридин-3-ил){1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанол.

В высушеннюю на горелке круглодонную колбу с мешалкой добавили н-бутиллитий (2,5 М в гексане; 2,9 мл, 7,3 ммоль) и ТГФ (35 мл). Реакционную колбу охладили до -78°C. Затем по каплям добавили раствор 3-бром-4-фторпиридида (1,17 г, 6,6 ммоль) в ТГФ (5 мл) и перемешивали полученную смесь в течение 1 ч при -78°C. К полученной смеси по каплям добавили 1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-карбальдегид (1,65 г, 6,6 ммоль), растворенный в ТГФ (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч, а затем оставили нагреваться до комнатной температуры. Реакцию погасили насыщенным раствором воды, а затем экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой и насыщенным солевым раствором, высушили над Na2SO4, отфильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением (4-фторпиридин-3-ил){1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанола (1,9 г, 84%).

ЖХМС (FA): $m/z=347,2$ ($M+H$).

Стадия 2. (4-Фторпиридин-3-ил){1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон.

К раствору (4-фторпиридин-3-ил){1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанола (1,9 г, 5,6 ммоль) в ДХМ (60 мл) добавили оксид марганца(IV) (4,8 г, 56 ммоль). Суспензию перемешивали в течение 20 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровали через слой целиита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество ДХМ. Затем фильтрат концентрировали *in vacuo* и очистили остаток на силикагеле с получением (4-фторпиридин-3-ил){1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (1,28 г, 67%).

ЖХМС (FA): $m/z=345,2$ ($M+H$).

Стадия 3. (4-{{[(1R,2R,3R,4R)-2-Фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-3-ил}{1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон.

(4-Фторпиридин-3-ил){1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон (1,12 г, 3,3 ммоль) и (1R,2R,3R,5R)-3-амино-2-фтор-5-(гидроксиметил)цикlopентанол·HCl (0,66 г, 3,6 ммоль) взвесили в реакционный сосуд. К полученной смеси добавили 2-пропанол (30 мл) и DIEA (1,7 мл, 9,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 95°C в течение 90 мин. Затем реакционную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очистили на силикагеле с получением (4-{{[(1R,2R,3R,4R)-2-фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-3-ил}{1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон (0,82 г, 65%).

ил}метанона (0,66 г, 43%).

ЖХМС (FA): m/z=474,3 (M+H).

Стадия 4. (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиридин-3-ил)(1Н-пиррол-3-ил)метанон.

(4-{[(1R,2R,3R,4R)-2-Фтор-3-гидрокси-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-3-ил}{1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон (0,45 г, 0,95 ммоль) и гидроксид натрия (0,15 г, 3,8 ммоль) растворили в метаноле (10,4 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и растворили неочищенный продукт в ДМФА (12 мл). К полученному раствору добавили имидазол (0,46 г, 6,8 ммоль), затем трет-бутилдиметилилхлорид (0,67 г, 6,8 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 20 ч. Затем реакцию погасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиридин-3-ил)(1Н-пиррол-3-ил)метанона (0,17 г, 33%).

ЖХМС (FA): m/z=548,2 (M+H).

Стадия 5. (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиридин-3-ил}{1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон.

(4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиридин-3-ил)(1Н-пиррол-3-ил)метанон (0,093 г, 0,17 ммоль) растворили в ДМФА (3,8 мл). К полученному раствору добавили карбонат цезия (0,14 г, 0,42 ммоль) и DMAp (0,052 г, 0,42 ммоль). Затем медленно добавили 3-(трифторметокси)бензилбромид (0,055 мл, 0,34 ммоль) в виде раствора в ДМФА (0,5 мл). После перемешивания в течение 18 ч при комнатной температуре добавили дополнительное количество 3-(трифторметокси)бензилбромида (0,040 мл, 0,26 ммоль) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 4 ч. Затем реакцию погасили добавлением воды. Указанную смесь затем экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили на силикагеле с получением (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиридин-3-ил}{1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (81 мг, 66%).

ЖХМС (FA): m/z=722,3 (M+H).

Стадия 6. (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-3-ил}{1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанон.

К раствору (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-4-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-2-фторцикlopентил]амино}пиридин-3-ил}{1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (41 мг, 0,12 ммоль) в EtOH (5,5 мл) добавили 1% раствор HCl в EtOH (2,9 мл, 0,35 ммоль) при комнатной температуре. Реакционный сосуд закрыли и оставили стоять в холодильнике (4°C) в течение 18 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора NaHCO₃. К остатку добавили воду и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали с получением (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-3-ил}{1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (72 мг, 100%).

ЖХМС (FA): m/z=604,1 (M+H).

Стадия 7. [(1R,2R,3R,4R)-3-Фтор-2-гидрокси-4-{{[3-(1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил)карбонил]пиридин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамат I-132.

К раствору (4-{[(1R,2R,3R,4R)-3-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-2-фтор-4-(гидроксиметил)цикlopентил]амино}пиридин-3-ил}{1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}метанона (0,069 г, 0,11 ммоль) в ДМФА (1,3 мл) добавили хлорсульфонамид (21 мг, 0,18 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 2 ч. Затем к раствору добавили HCl (3,0 М в воде; 1,4 мл, 4,3 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 17 ч при комнатной температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над MgSO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ с получением [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{[3-(1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил)карбонил]пиридин-4-ил]амино}цикlopентил]метилсульфамата (10 мг, 10%).

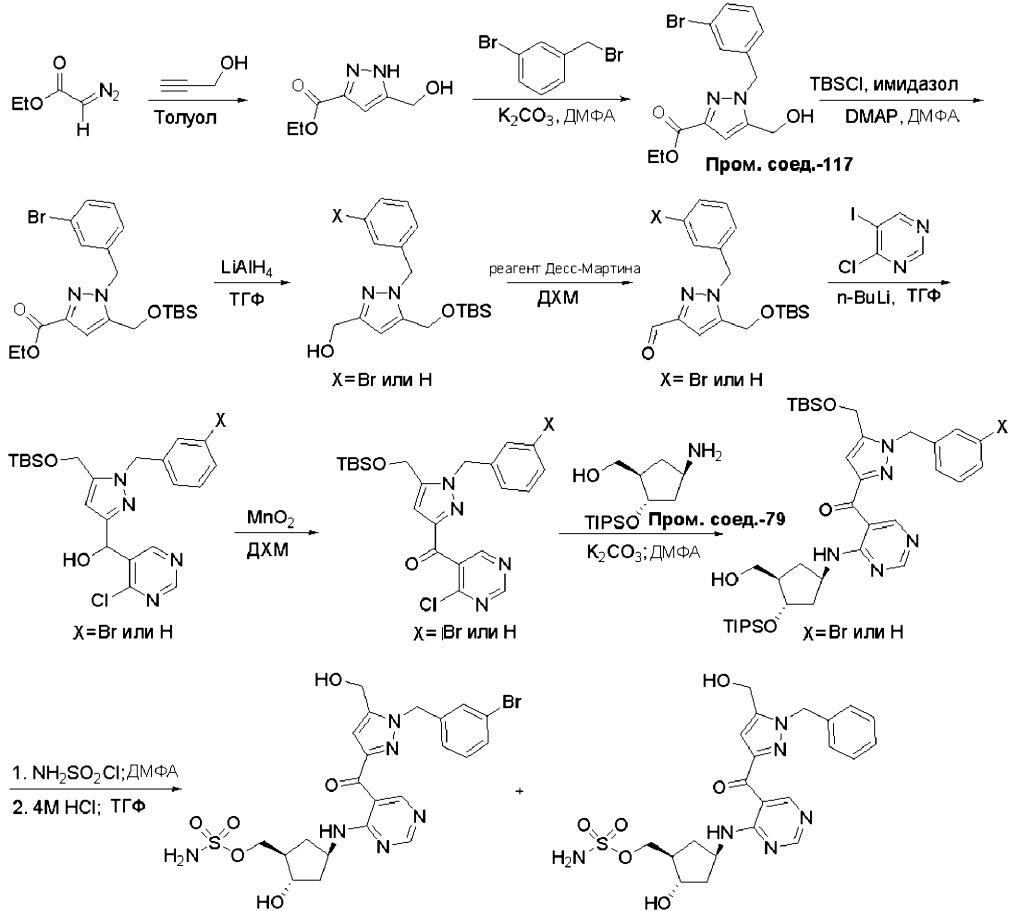
¹Н ЯМР (ДМСО) δ 8,70 (с, 1H), 8,48-8,40 (м, 1H), 8,26-8,21 (м, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,52-7,45 (м, 3H), 7,34-7,30 (м, 3H), 7,06-7,01 (м, 1H), 6,89 (д, J=6,1 Гц, 1H), 6,57-6,50 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,96-4,70 (м, 1H), 4,16-4,05 (м, 1H), 4,06-3,97 (м, 1H), 3,96-3,86 (м, 1H), 2,47-2,30 (м, 2H), 2,23-2,09 (м, 1H), 1,44-1,29 (м, 1H).

ЖХМС (FA): m/z=573,3 (M+H).

Соединение, указанное в таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанного исходного соединения, использованного на стадии 5.

Исходное соединение	№ соединения	Данные ЖХМС
<chem>BrCc1ccccc1Cl</chem>	I-124	ЖХМС (FA): $m/z = 523,3$ ($M+H$).

Пример 104. $\{(1R,2S,4R)-4-[(5-[(1-(3-Бромбензил)-5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)-пиридин-4-ил]амино]-2-гидроксицикlopентил\}$ метилсульфамат I-90 и $\{(1R,2S,4R)-4-[(5-[(1-бензил-5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиридин-4-ил]амино]-2-гидроксицикlopентил\}$ -метилсульфамат I-335



Стадия 1. Этил-5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат.

В пробирку для работы под микроволновым излучением добавили 2-пропин-1-ол (0,50 г, 8,92 ммоль), растворенный в толуоле (10 мл). Реакционную смесь продули аргоном и закрыли. В пробирку через шприц добавили этилдиазоацетат (1,03 мл, 9,81 ммоль). Затем смесь кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь перенесли в круглодонную колбу и концентрировали досуха. Остаток очистили на силикагеле с получением этил-5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (0,77 г, 51% в виде 9:1 смеси региоизомеров).

ЖХМС (FA): $m/z=171,2$ ($M+H$).

Стадия 2. Этил-1-(3-бромбензил)-5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат.

К раствору этил-5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (0,59 г, 3,47 ммоль) в DMFA (12 мл) добавили K_2CO_3 (0,72 г, 5,20 ммоль), затем 3-бромбензилбромид (0,95 г, 3,81 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавили водой и экстрагировали $EtOAc$ (3×). Объединенные органические слои промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением этил-1-(3-бромбензил)-5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (0,42 г, 35%).

ЖХМС (FA): $m/z=339,3$ ($M+H$).

Стадия 3. Этил-1-(3-бромбензил)-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат.

К раствору этил-1-(3-бромбензил)-5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (0,50 г, 1,47 ммоль) в DMFA (10 мл) добавили имидазол (0,25 г, 3,68 ммоль) и DMAP (0,018 г, 0,147 ммоль), затем трет-бутилдиметилсилхлорид (0,333 г, 2,21 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали

смесь в течение 1 дня. Реакцию погасили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением этил-1-(3-бромбензил)-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (0,54 г, 81%).

ЖХМС (FA): $m/z=453,4$ ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 4. [1-(3-Бромбензил)-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил]метанол и [1-бензил-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил]метанол.

К раствору этил-1-(3-бромбензил)-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (0,54 г, 1,19 ммоль) в ТГФ (5 мл), охлажденному до 0°C, медленно, через шприц добавили 1,0 М раствор тетрагидроалюмината лития в эфире (1,55 мл, 1,55 ммоль). Затем смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию погасили медленным добавлением воды (0,5 мл). Затем добавили твердый сульфат натрия и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Твердое вещество отфильтровали через слой целита и концентрировали фильтрат досуха с получением смеси [1-(3-бромбензил)-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил]метанола ($\text{X}=\text{Br}$) и [1-бензил-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил]метанола ($\text{X}=\text{H}$) (соотношение 70:30).

ЖХМС (FA): $m/z=411,3$ и 333,5 ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 5. 1-(3-Бромбензил)-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-карбальдегид и 1-бензил-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-карбальдегид.

К раствору [1-(3-бромбензил)-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил]метанола и [1-бензил-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил]метанола (соотношение 70:30) (0,49 г, 1,19 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавили бикарбонат натрия (0,30 г, 3,57 ммоль), затем периодинан Десс-Мартина (0,606 г, 1,43 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора тиосульфата натрия (3 мл) и экстрагировали ДХМ (3×). Затем объединенные органические слои промыли насыщенным раствором бикарбоната натрия, насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением смеси 1-(3-бромбензил)-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-карбальдегида и 1-бензил-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-карбальдегида (соотношение 70:30, 0,315 г, 65% за 2 стадии).

ЖХМС (FA): $m/z=409,4$ и 331,5 ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 6. [1-(3-Бромбензил)-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанол и [1-бензил-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанол.

4-Хлор-5-йодпиридин (0,22 г, 0,92 ммоль) добавили в 3-горлую круглодонную колбу, оснащенную капельной воронкой, трехходовым краном, разделительной перегородкой и датчиком внутренней температуры. Реакционный сосуд продули аргоном. Содержимое растворили в ТГФ (4 мл) и охладили раствор до -78°C на бане из сухого льда. К раствору по каплям добавили *n*-бутиллитий (2,50 М в гексане; 0,739 мл, 1,85 ммоль) и перемешивали смесь в течение 30 мин. К смеси по каплям добавили раствор 1-(3-бромбензил)-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-карбальдегида и 1-бензил-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-карбальдегида (0,315 г, 0,77 ммоль) в ТГФ (2 мл) при -78°C и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин при той же температуре. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl (5 мл) и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили на силикагеле с получением смеси [1-(3-бромбензил)-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанола и [1-бензил-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанола (соотношение 70:30, 0,224 г, 56%).

ЖХМС (FA): $m/z=523,5$ и 445,5 ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 7. [1-(3-Бромбензил)-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанон и [1-бензил-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанон.

К раствору [1-(3-бромбензил)-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанола и [1-бензил-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанола (0,22 г, 0,42 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавили оксид марганца(IV) (0,365 г, 4,2 ммоль) и перемешивали смесь в течение 12 ч при комнатной температуре. Затем реакционную смесь отфильтровали через слой целита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество ДХМ. Фильтрат концентрировали *in vacuo* с получением смеси [1-(3-бромбензил)-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанона и [1-бензил-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанона (соотношение 70:30, 0,212 г, 97%).

ЖХМС (FA): $m/z=521,1$ и 443,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 8. [1-(3-Бромбензил)-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанон и [1-бензил-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанон.

{(1R,2S,4R)-4-Амино-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}метанол (0,175 г, 0,609 ммоль) и [1-(3-бромбензил)-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил][4-хлорпиrimидин-5-ил]метанон и [1-бензил-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил][4-хлорпиrimидин-5-ил]метанон (0,212 г, 0,406 ммоль) взвесили в реакционный сосуд и растворили содержимое в ДМФА (4 мл). К раствору добавили K_2CO_3 (0,168 г, 1,22 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали полученную смесь в течение 2 ч. К остатку добавили воду, а затем экстрагировали смесь EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очистили на силикагеле с получением смеси [1-(3-бромбензил)-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона и [1-бензил-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (соотношение 65:35, 0,273 г, 87%).

ЖХМС (FA): m/z=772,8 и 694,9 (M+H).

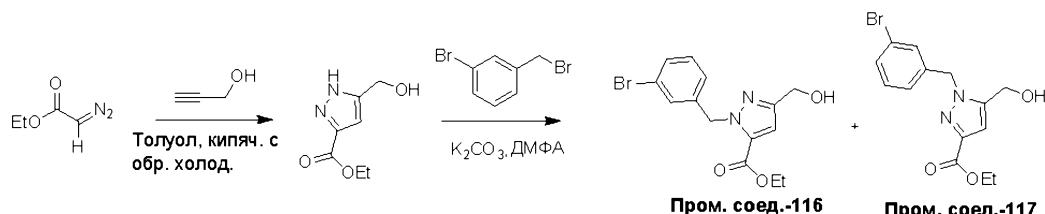
Стадия 9. {(1R,2S,4R)-4-[(5-{{[1-(3-Бромбензил)-5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}-пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-90 и {(1R,2S,4R)-4-[(5-{{[1-бензил-5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат I-335.

К раствору [1-(3-бромбензил)-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона и [1-бензил-5-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-3-ил][4-({(1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил}амино)пиrimидин-5-ил]метанона (0,273 г, 0,353 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавили триэтиламин (0,147 мл, 1,06 ммоль), затем хлорсульфонамид (0,082 г, 0,706 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 2 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного водного раствора $NaHCO_3$ (5 мл) и экстрагировали полученную смесь EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали in vacuo. Затем растворили остаток в ТГФ (7 мл). К раствору добавили HCl (4,0 М в воде; 3,5 мл, 14 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 14 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора $NaHCO_3$ и экстрагировали смесь EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очистили препаративной ВЭЖХ с получением

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{[1-(3-бромбензил)-5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамата (0,075 г, 37%); 1H ЯМР (ДМСО) δ 9,44 (с, 1H), 9,02 (д, J =7,4 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,51 (д, J =8,0 Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 3H), 7,33 (т, J =7,8 Гц, 1H), 7,21 (д, J =7,9 Гц, 1H), 6,84 (с, 1H), 5,56 (т, J =4,9 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,91 (д, J =4,4 Гц, 1H), 4,77-4,66 (м, 1H), 4,56 (д, J =3,9 Гц, 2H), 4,11 (дд, J =9,7, 5,9 Гц, 1H), 4,02-3,94 (м, 2H), 2,41-2,31 (м, 1H), 2,18-2,08 (м, 1H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 1H), 1,34-1,23 (м, 1H), ЖХМС (FA): m/z=581,4 (M+H) и

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{[1-бензил-5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамата (0,036 г, 20%); 1H ЯМР (ДМСО) δ 9,47 (с, 1H), 9,02 (д, J =7,4 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,44 (с, 2H), 7,39-7,27 (м, 3H), 7,27-7,20 (м, 2H), 6,83 (с, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,91 (с, 1H), 4,72 (дк, J =15,9, 7,9 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,11 (дд, J =9,8, 5,9 Гц, 1H), 4,01-3,94 (м, 2H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,18-2,10 (м, 1H), 2,05-1,96 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 1H), 1,29 (дт, J =12,9, 9,2 Гц, 1H), ЖХМС (FA): m/z=503,5 (M+H).

Пример 105. Этил-1-(3-бромбензил)-3-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат и этил-1-(3-бромбензил)-5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат, промежуточное соединение 116 и промежуточное соединение 117



Стадия 1. Этил-5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат.

В 1-горлую круглодонную колбу добавили 2-пропин-1-ол (1,50 г, 26,8 ммоль), растворенный в толуоле (30,0 мл). Смесь продули аргоном и через шприц добавили этилдиазоацетат (3,10 мл, 29,4 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником и перемешивали в течение 4 ч. Затем реакционную смесь

охладили до комнатной температуры и концентрировали досуха. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 80 г, элюируя 50-100% EtOAc в гексане за 20 мин) с получением 2,46 г (54%, в виде 9:1 смеси регионализеров) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): $m/z=171,2$ ($M+H$).

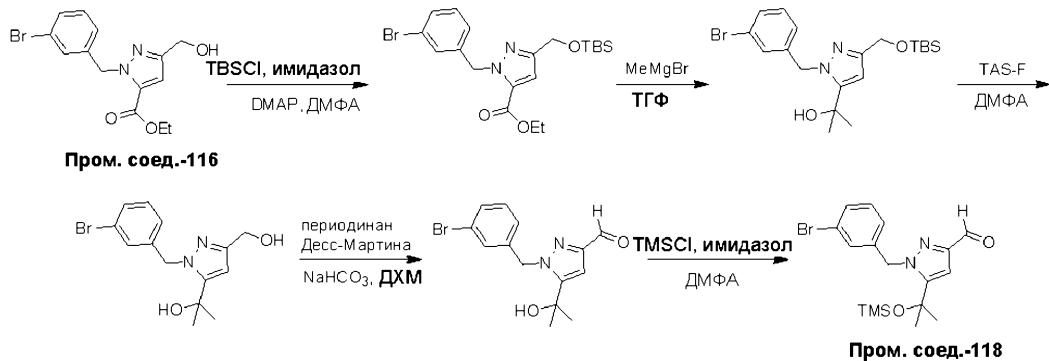
Стадия 2. Этил-1-(3-бромбензил)-3-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат и этил-1-(3-бромбензил)-5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат, промежуточное соединение 116 и промежуточное соединение 117.

В колбу добавили этил-5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат (0,590 г, 3,47 ммоль), растворенный в ДМФА (12,00 мл). Добавили карбонат калия (0,719 г, 5,20 ммоль), затем 3-бромбензилбромид (0,953 г, 3,81 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 3 ч. Затем смесь разбавили водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушали с помощью Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 40 г, элюируя 0-50-100% EtOAc в гексане за 20 мин) с получением 0,544 г (46%) промежуточного соединения 116 и 0,417 г (35%) промежуточного соединения 117.

Промежуточное соединение 116: 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,42-7,34 (м, 2H), 7,19-7,12 (м, 2H), 6,88 (с, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,31 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,93 (с, 1H), 1,34 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 117: 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,42 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,33 (с, 1H), 7,22-7,16 (м, 1H), 7,10 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,79 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 4,42 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,65 (с, 1H), 1,40 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Пример 106. 1-(3-Бромбензил)-5-{2-[(триметилсиландиокси]пропан-2-ил}-1Н-пиразол-3-карбальдегид, промежуточное соединение 118



Стадия 1. Этил-1-(3-бромбензил)-3-({[трет-бутил(диметил)силандиокси]метил}-1Н-пиразол-5-карбоксилат.

В 1-горлую круглодонную колбу добавили этил-1-(3-бромбензил)-3-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат (0,654 г, 1,93 ммоль), растворенный в ДМФА (12,0 мл). Добавили 1Н-имидазол (0,328 г, 4,82 ммоль) и N,N-диметиламинопиридин (23,6 мг, 0,193 ммоль), затем трет-бутилдиметилсиланхлорид (0,436 г, 2,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционной смеси добавили воду и экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушали с помощью Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 24 г, элюируя 0-50% EtOAc в гексане за 25 мин) с получением 0,777 г (89%) указанного в заголовке соединения.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,40-7,34 (м, 2H), 7,17-7,13 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,31 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,34 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,09 (с, 6H).

Стадия 2. 2-[1-(3-Бромбензил)-3-({[трет-бутил(диметил)силандиокси]метил}-1Н-пиразол-5-ил]пропан-2-ол.

В 1-горлую круглодонную колбу добавили этил-1-(3-бромбензил)-3-({[трет-бутил(диметил)силандиокси]метил}-1Н-пиразол-5-карбоксилат (0,775 г, 1,71 ммоль), растворенный в ТГФ (10,0 мл). Раствор охладили до 0°C и по каплям добавили 3,00 М раствор метилмагнийбромида в эфире (2,28 мл, 6,84 ммоль) за 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию погасили насыщенным раствором NH_4Cl и экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушали с помощью Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 24 г, элюируя 0-50% EtOAc в гексане за 25 мин) с получением 0,506 г (67%) указанного в заголовке соединения.

1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,39-7,33 (м, 1H), 7,26-7,24 (м, 1H), 7,18-7,11 (м, 1H), 7,03 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,14 (с, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 1,58 (с, 6H), 0,92 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

Стадия 3. 2-[1-(3-Бромбензил)-3-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-5-ил]пропан-2-ол.

К раствору 2-[1-(3-бромбензил)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-5-ил]пропан-2-ола (0,506 г, 1,15 ммоль) в ДМФА (15,0 мл) добавили трис-(диметиламино)сульфония trimethylsilyldifftorid (0,634 г, 2,30 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи в атмосфере аргона реакционную смесь вылили в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором, высушили над MgSO_4 , отфильтровали и концентрировали in vacuo с получением неочищенного 2-[1-(3-бромбензил)-3-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-5-ил]пропан-2-ола.

ЖХМС (FA): $m/z=325,3$ ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 4. 1-(3-Бромбензил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбальдегид.

В 1-горлую круглодонную колбу добавили неочищенный 2-[1-(3-бромбензил)-3-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-5-ил]пропан-2-ол (0,374 г, 1,15 ммоль), растворенный в ДХМ (10,0 мл), и охладили до 0°C. Добавили бикарбонат натрия (0,290 г, 3,45 ммоль), затем периодинен Десс-Мартина (0,585 г, 1,38 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Затем реакцию погасили добавлением насыщенного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагировали ДХМ (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой, насыщенным раствором NaHCO_3 , насыщенным солевым раствором, высушили с помощью Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного 1-(3-бромбензил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбальдегида.

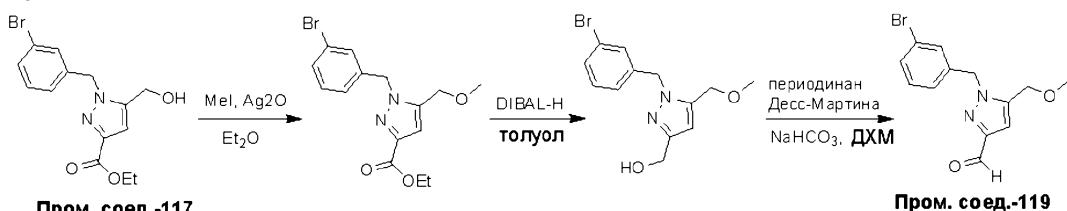
ЖХМС (FA): $m/z=323,3$ ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 5. 1-(3-Бромбензил)-5-{2-[(триметилсилил)окси]пропан-2-ил}-1Н-пиразол-3-карбальдегид, промежуточное соединение 118.

К раствору неочищенного 1-(3-бромбензил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-пиразол-3-карбальдегида (0,372 г, 1,15 ммоль) в ДМФА (5,00 мл) добавили 1Н-имидазол (0,235 г, 3,45 ммоль) и trimethylchlorsilan (0,219 мл, 1,735 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь вылили в насыщенный водный раствор NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили с помощью Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 24 г, элюируя 0-50% EtOAc в гексане за 20 мин) с получением 0,30 г (66% за 3 стадии) промежуточного соединения 118.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,92 (с, 1H), 7,43-7,38 (м, 1H), 7,22-7,16 (м, 2H), 7,01-6,95 (м, 1H), 6,64 (с, 1H), 5,71 (с, 2H), 1,61 (с, 6H), 0,04 (с, 9H).

Пример 107. 1-(3-Бромбензил)-5-(метоксиметил)-1Н-пиразол-3-карбальдегид, промежуточное соединение 119



Стадия 1. Этил-1-(3-бромбензил)-5-(метоксиметил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат.

В круглодонную колбу добавили этил-1-(3-бромбензил)-5-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-3-карбоксилат (1,13 г, 3,34 ммоль), растворенный в диэтиловом эфире (30 мл). Добавили метилйодид (6,50 мл, 104 ммоль), затем оксид серебра(I) (1,94 г, 8,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Затем реакционную смесь отфильтровали через целит и концентрировали фильтрат досуха. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 40 г, элюируя 0-50% EtOAc в гексане за 20 мин) с получением 0,877 г (74%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,41 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,21-7,15 (м, 1H), 7,10 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,80 (с, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,42 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,26 (с, 3H), 1,40 (т, $J=7,1$ Гц, 3H).

Стадия 2. [1-(3-Бромбензил)-5-(метоксиметил)-1Н-пиразол-3-ил]метанол.

К раствору этил-1-(3-бромбензил)-5-(метоксиметил)-1Н-пиразол-3-карбоксилата (0,877 г, 2,48 ммоль) в толуоле (12,0 мл), охлажденному до -78°C, по каплям добавили 1,00 M раствор дизобутилалюминия гидрида в толуоле (5,96 мл, 5,96 ммоль) за 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавили насыщенный водный раствор соли Рошель и экстрагировали EtOAc (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили с помощью Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного [1-(3-бромбензил)-5-(метоксиметил)-1Н-пиразол-3-ил]метанола.

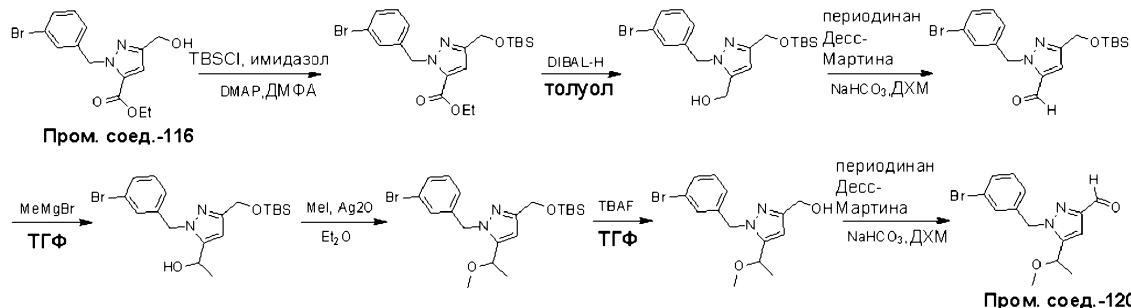
ЖХМС (FA): $m/z=309,0$ ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 3. 1-(3-Бромбензил)-5-(метоксиметил)-1Н-пиразол-3-карбальдегид, промежуточное соединение 119.

В 1-горлую круглодонную колбу добавили неочищенный [1-(3-бромбензил)-5-(метоксиметил)-1Н-пиразол-3-ил]метанол (0,772 г, 2,48 ммоль), растворенный в ДХМ (20,0 мл), и охладили до 0°C. Добавили бикарбонат натрия (0,625 г, 7,44 ммоль), затем периодинан Десс-Мартина (1,26 г, 2,98 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагировали ДХМ DCM (3×). Объединенные органические слои промыли водой, насыщенным раствором NaHCO_3 , насыщенным солевым раствором, высушили с помощью Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 24 г, элюируя 0-30% EtOAc в гексане за 25 мин) с получением 0,578 г (75% за 2 стадии) Промежуточного соединения 119.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,97 (с, 1H), 7,45 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,13 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,37 (с, 2H), 3,30 (с, 3H).

Пример 108. 1-(3-Бромбензил)-5-(1-метоксиэтил)-1Н-пиразол-3-карбальдегид, промежуточное соединение 120



Стадия 1. Этил-1-(3-бромбензил)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат.

В 1-горлую круглодонную колбу добавили этил-1-(3-бромбензил)-3-(гидроксиметил)-1Н-пиразол-5-карбоксилат (0,654 г, 1,93 ммоль), растворенный в ДМФА (12,0 мл). Добавили 1Н-имиазол (0,33 г, 4,82 ммоль) и N,N-диметиламинопиридин (23,6 мг, 0,193 ммоль), затем трет-бутилдиметилсиланхлорид (0,436 г, 2,89 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционной смеси добавили воду и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили с помощью Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 24 г, элюируя 0-50% EtOAc в гексане за 25 мин) с получением 0,777 г (89%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,40-7,34 (м, 2H), 7,17-7,13 (м, 2H), 6,87 (с, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,31 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,34 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,92 (с, 9H), 0,09 (с, 6H).

Стадия 2. [1-(3-Бромбензил)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-5-ил]метанол.

К раствору этил-1-(3-бромбензил)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата (1,92 г, 4,23 ммоль) в толуоле (20,0 мл), охлажденному до -78°C, по каплям добавили 1,00 М раствор длизобутилалюминия гидрида в толуоле (8,47 мл, 8,47 ммоль) за 15 мин. Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавили насыщенный водный раствор соли Рощель и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили с помощью Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 40 г, элюируя 0-20-50% EtOAc в гексане за 20 мин) с получением 1,405 г (80%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): $m/z=411,5$ ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 3. 1-(3-Бромбензил)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-5-карбальдегид.

В 1-горлую круглодонную колбу добавили [1-(3-бромбензил)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-5-ил]метанол (1,40 г, 3,40 ммоль), растворенный в ДХМ (30,0 мл), и охладили до 0°C. Добавили бикарбонат натрия (0,858 г, 10,21 ммоль), затем периодинан Десс-Мартина (1,73 г, 4,08 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и экстрагировали ДХМ (3×). Затем объединенные органические слои промыли водой, насыщенным раствором NaHCO_3 , насыщенным солевым раствором, высушили с помощью Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 40 г, элюируя 0-20% EtOAc в гексане за 25 мин) с получением 1,08 г (77%) указанного в заголовке соединения.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 9,81 (с, 1H), 7,42-7,35 (м, 2H), 7,22-7,12 (м, 2H), 6,94 (с, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

Стадия 4. 1-[1-(3-Бромбензил)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-5-ил]этанол.

В 1-горлую круглодонную колбу добавили 1-(3-бромбензил)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-5-карбальдегид (0,52 г, 1,27 ммоль), растворенный в ТГФ (8,00 мл). Раствор охладили до 0°C и по каплям добавили 3,00 М раствор метилмагнийбромида в диэтиловом эфире (1,69 мл, 5,08 ммоль) за 5 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию погасили насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили с помощью Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 24 г, элюируя 0-50% EtOAc в гексане за 25 мин) с получением 0,498 г (92%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z=425,5 (M+H).

Стадия 5. 1-(3-Бромбензил)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-(1-метоксиэтил)-1Н-пиразол.

В круглодонную колбу добавили 1-[1-(3-бромбензил)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-1Н-пиразол-5-ил]этанол (0,498 г, 1,17 ммоль), растворенный в эфире (10 мл). Добавили метилйодид (2,50 мл, 40,2 ммоль), затем оксид серебра(I) (0,678 г, 2,93 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4 дней. Реакционную смесь отфильтровали через целит и концентрировали фильтрат досуха. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 24 г, элюируя 0-50% EtOAc в гексане за 25 мин) с получением 0,322 г (63%) указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (400 МГц, Хлороформ-д) δ 7,38 (д, J=7,9 Гц, 1Н), 7,29-7,26 (м, 1Н), 7,19-7,13 (м, 1Н), 7,04 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 6,25 (с, 1Н), 5,33 (с, 2Н), 4,73 (с, 2Н), 4,41 (к, J=6,5 Гц, 1Н), 3,14 (с, 3Н), 1,41 (д, J=6,6 Гц, 3Н), 0,92 (с, 9Н), 0,09 (с, 6Н).

Стадия 6. [1-(3-Бромбензил)-5-(1-метоксиэтил)-1Н-пиразол-3-ил]метанол.

В 1-горлую круглодонную колбу добавили 1-(3-бромбензил)-3-({[трет-бутил(диметил)силил]окси}метил)-5-(1-метоксиэтил)-1Н-пиразол (0,322 г, 0,733 ммоль), растворенный в ТГФ (10,0 мл). К раствору добавили гидрат тетрабутиламмония фторида (0,307 г, 1,10 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Реакцию погасили насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили с помощью Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного [1-(3-бромбензил)-5-(1-метоксиэтил)-1Н-пиразол-3-ил]метанола.

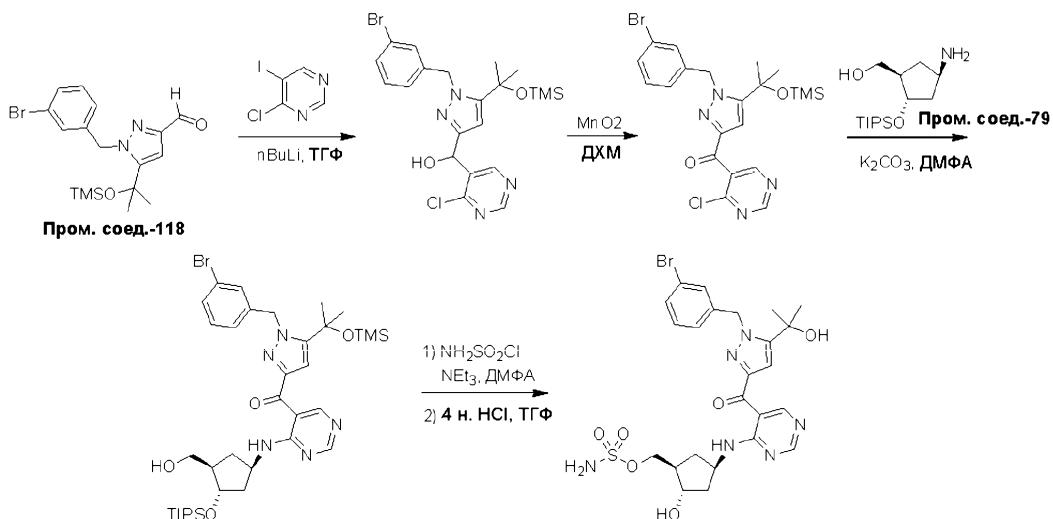
ЖХМС (FA): m/z=327,1 (M+H).

Стадия 7. 1-(3-Бромбензил)-5-(1-метоксиэтил)-1Н-пиразол-3-карбальдегид, промежуточное соединение 120.

В 1-горлую круглодонную колбу добавили неочищенный [1-(3-бромбензил)-5-(1-метоксиэтил)-1Н-пиразол-3-ил]метанол (0,238 г, 0,733 ммоль), растворенный в ДХМ (8,00 мл), и охладили до 0°C. Добавили бикарбонат натрия (0,185 г, 2,20 ммоль), затем периодинан Десс-Мартина (0,373 г, 0,880 ммоль). Затем полученную реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора Na₂S₂O₃ и экстрагировали ДХМ (3×). Объединенные органические слои промыли водой, насыщенным раствором NaHCO₃, насыщенным солевым раствором, высушили с помощью Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 24 г, элюируя 0-30-50% EtOAc в гексане за 25 мин) с получением 0,143 г (60% за 2 стадии) Промежуточного соединения 120.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-д) δ 9,97 (с, 1Н), 7,44 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,34 (с, 1Н), 7,24-7,18 (м, 1Н), 7,10 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 6,77 (с, 1Н), 5,47 (с, 2Н), 4,46 (к, J=6,6 Гц, 1Н), 3,17 (с, 3Н), 1,45 (д, J=6,6 Гц, 3Н).

Пример 109. $\{(1R,2S,4R)-4-[(5-[(1-(3-Бромбензил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил)пиридин-4-ил]амино]-2-гидроксицикlopентил\}метилсульфамат I-367$



Стадия 1. [1-(3-Бромбензил)-5-{2-[(тrimетилсилил)окси]пропан-2-ил}-1H-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанол.

В 1-горлую круглодонную колбу добавили 4-хлор-5-йодпиридин (0,219 г, 0,911 ммоль), растворенный в ТГФ (4,0 мл), продули аргоном и охладили до -78°C на бане из сухого льда. К раствору по каплям добавили 2,50 М раствор н-бутиллития в гексане (0,728 мл, 1,82 ммоль) при -78°C и перемешивали смесь в течение 30 мин. К полученной смеси по каплям добавили 1-(3-бромбензил)-5-{2-[(тrimетилсилил)окси]пропан-2-ил}-1H-пиразол-3-карбальдегид (0,30 г, 0,759 ммоль), растворенный в ТГФ (2,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Реакцию погасили насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили с помощью Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 24 г, элюируя 0-30-50% EtOAc в гексане за 25 мин) с получением 0,217 г (56%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z=509,5 (M+H).

Стадия 2. [1-(3-Бромбензил)-5-{2-[(тrimетилсилил)окси]пропан-2-ил}-1H-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанон.

К раствору [1-(3-бромбензил)-5-{2-[(тrimетилсилил)окси]пропан-2-ил}-1H-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанола (0,217 г, 0,426 ммоль) в ДХМ (5,00 мл) добавили оксид марганца(IV) (0,370 г, 4,26 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита и несколько раз промыли остаточное твердое вещество ДХМ. Фильтрат концентрировали с получением 0,192 г (89%) неочищенного [1-(3-бромбензил)-5-{2-[(тrimетилсилил)окси]пропан-2-ил}-1H-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанона.

ЖХМС (FA): m/z=507,1 (M+H).

Стадия 3. [1-(3-бромбензил)-5-{2-[(тrimетилсилил)окси]пропан-2-ил}-1H-пиразол-3-ил][4-((1R,2S,4R)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил]амино]пиридин-5-ил]метанон.

В круглодонную колбу добавили $\{(1R,2S,4R)-4\text{-амино}-2-[(\text{триизопропилсилил})\text{окси}]\text{цикlopентил}\}\text{метанол}$ (0,163 г, 0,567 ммоль) и неочищенный [1-(3-бромбензил)-5-{2-[(тrimетилсилил)окси]пропан-2-ил}-1H-пиразол-3-ил](4-хлорпиридин-5-ил)метанон (0,192 г, 0,378 ммоль). Содержимое растворили в ДМФА (4,00 мл) и добавили в реакционный сосуд карбонат калия (0,157 г, 1,13 ммоль), и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавили добавлением воды и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушили над Na₂SO₄, отфильтровали и концентрировали in vacuo. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 24 г, элюируя 0-30% EtOAc в гексане за 25 мин) с получением 0,238 г (83%) указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,62 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 7,39 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,23-7,14 (м, 2H), 7,03-6,96 (м, 1H), 6,72 (с, 1H), 5,71 (с, 2H), 4,89-4,77 (м, 1H), 4,37-4,29 (м, 1H), 3,75-3,66 (м, 2H), 2,57-2,45 (м, 1H), 2,26-2,15 (м, 2H), 1,93-1,83 (м, 1H), 1,74-1,68 (м, 1H), 1,63 (с, 6H), 1,40-1,30 (м, 1H), 1,07 (с, 21H), 0,05 (с, 9H).

Стадия 4. $\{(1R,2S,4R)-4-[(5-[1-(3-бромбензил)-5-{2-[(тrimетилсилил)окси]пропан-2-ил}-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил\}-метилсульфамат.$

К раствору $[1-(3-бромбензил)-5-{2-[(тrimетилсилил)окси]пропан-2-ил}-1H-пиразол-3-ил][4-((1R,3R,4S)-3-(гидроксиметил)-4-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил)амино]пиrimидин-5-ил$ метанона (0,238 г, 0,314 ммоль) в ДМФА (4,50 мл) и триэтиламине (0,131 мл, 0,941 ммоль) добавили хлорсульфонамид (72,47 мг, 0,627 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 2 ч. Реакцию погасили насыщенным раствором NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли водой, насыщенным солевым раствором, высушили с помощью Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали с получением неочищенного $\{(1R,2S,4R)-4-[(5-[1-(3-бромбензил)-5-{2-[(тrimетилсилил)окси]пропан-2-ил}-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил\}метилсульфамата$.

ЖХМС (FA): $m/z=837,9$ ($\text{M}+\text{H}$).

Стадия 5. $\{(1R,2S,4R)-4-[(5-[1-(3-бромбензил)-5-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил\}метилсульфамат I-367.$

К раствору неочищенного $\{(1R,2S,4R)-4-[(5-[1-(3-бромбензил)-5-{2-[(тrimетилсилил)окси]пропан-2-ил}-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-[(триизопропилсилил)окси]цикlopентил\}-метилсульфамата$ (0,263 г, 0,314 ммоль) в ТГФ (6,00 мл) добавили 4,0 М раствор хлористоводородной кислоты в воде (3,00 мл, 12,0 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали смесь в течение 24 ч. Реакцию погасили добавлением насыщенного раствора NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc (4×). Объединенные органические слои высушили над Na_2SO_4 , отфильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 24 г, элюируя 0-10-20% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ за 20 мин) с получением 0,142 г (74% за 2 стадии) продукта.

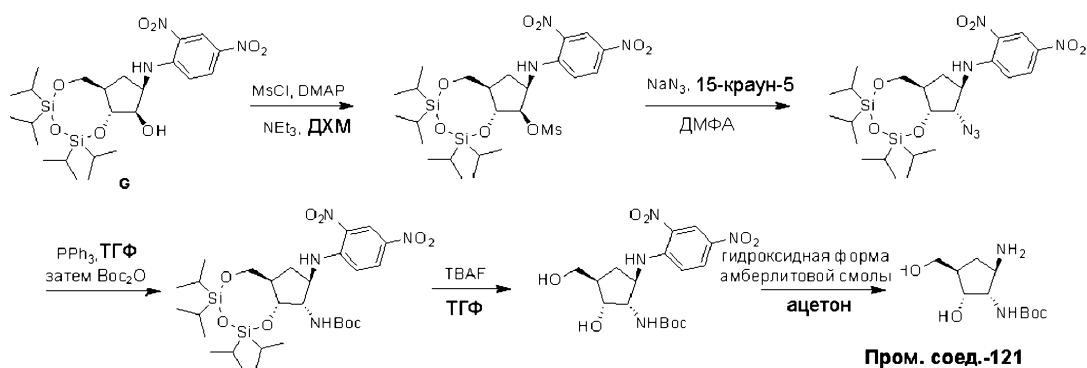
^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,37 (с, 1H), 9,00 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 8,60 (с, 1H), 7,51-7,38 (м, 4H), 7,31 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 5,78 (с, 2H), 5,67 (с, 1H), 4,97-4,88 (м, 1H), 4,76-4,63 (м, 1H), 4,10 (дд, $J=9,7, 5,9$ Гц, 1H), 4,01-3,93 (м, 2H), 2,41-2,31 (м, 1H), 2,17-2,08 (м, 1H), 2,04-1,95 (м, 1H), 1,82 -1,72 (м, 1H), 1,51 (с, 6H), 1,27 (дт, $J=12,9, 9,1$ Гц, 1H).

ЖХМС: (FA) $\text{M}+1$ 610,2.

Соединения, перечисленные в представленной ниже таблице, получили по такому же способу, как описано выше, исходя из указанного исходного альдегида. I-369a и I-369b получили в виде диастереомерной смеси (I-369), а затем разделили с помощью ВЭЖХ (хиральная хроматография).

Исходный альдегид	№ соединения	Данные ЖХМС
	I-368	ЖХМС (FA): $m/z = 595,6$ ($M+H$).
	I-369	ЖХМС (FA): $m/z = 609,5$ ($M+H$).
	I-369a	ЖХМС (FA): $m/z = 609,5$ ($M+H$).
	I-369b	ЖХМС (FA): $m/z = 609,5$ ($M+H$).

Пример 110. трет-Бутил-[(1S,2R,3R,5R)-5-амино-2-гидрокси-3-(гидроксиметил)цикlopентил]-карбамат, промежуточное соединение 121



Стадия 1. (6aR,8R,9R,9aR)-8-[(2,4-Динитрофенил)амино]-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-илметансульфонат.

К раствору (6aR,8R,9R,9aR)-8-[(2,4-динитрофенил)амино]-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ола (G) (1,00 г, 1,80 ммоль) (описание синтеза см.: Biggadike, K. et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1988, 3, 549-554; Borthwick, A.D. et al. J. Med. Chem. 1990, 33, 179-186) в ДХМ (10,00 мл) добавили триэтиламин (0,263 мл, 1,89 ммоль) и N,N-диметиламинопиридин (0,231 г, 1,89 ммоль). Реакционную смесь охладили (баня изо льда и воды) и по каплям добавили раствор метансульфонилхлорида (216 мг, 1,89 ммоль) в ДХМ (1,0 мл). Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры, реакция была завершена через 4 ч. Добавили воду и экстрагировали смесь ДХМ (3×). Объединенные органические слои высушили безводным сульфатом магния, отфильтровали и выпарили. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 40 г, элюируя 10-40% EtOAc в гексане за 20 мин) с получением 1,12 г (98%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): $m/z=632,2$ (M-H).

Стадия 2. (6aR,8R,9S,9aR)-9-Азидо-N-(2,4-динитрофенил)-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-амин.

К раствору (6aR,8R,9R,9aR)-8-[(2,4-динитрофенил)амино]-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-илметансульфоната (1,00 г, 1,58 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) добавили 15-краун-5 (157 мкл, 0,789 ммоль), затем азид натрия (0,513 г, 7,89 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 90°C в течение 6 ч. Реакционную смесь оставили остывать до комнатной температуры, разбавили водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушали безводным сульфатом магния, отфильтровали и выпарили. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 24 г, элюируя 10-25% EtOAc в гексане за 20 мин) с получением 0,38 г (41%) продукта.

ЖХМС (FA): $m/z=579,2$ (M-H).

Стадия 3. трет-Бутил-{{(6aR,8R,9S,9aR)-8-[(2,4-динитрофенил)амино]-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ил}карбамат.

К раствору (6aR,8R,9S,9aR)-9-азидо-N-(2,4-динитрофенил)-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-8-амина (275,0 мг, 0,474 ммоль) в ТГФ (4,4 мл) добавили трифенилфосфин (149 мг, 0,568 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение 1 ч. Добавили воду (0,82 мл, 46 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 60°C в течение 4 ч. Реакционную смесь оставили остывать до комнатной температуры и добавили ди-трет-бутилдикарбонат (258 мг, 1,18 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали досуха и очистили остаток хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 24 г, элюируя 5-25% EtOAc в гексане за 20 мин) с получением 0,290 г (94%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): $m/z=653,4$ (M-H).

Стадия 4. трет-Бутил-[(1S,2R,3R,5R)-5-[(2,4-динитрофенил)амино]-2-гидрокси-3-(гидроксиметил)цикlopентил]карбамат.

К раствору трет-бутил-{{(6aR,8R,9S,9aR)-8-[(2,4-динитрофенил)амино]-2,2,4,4-тетраизопропилгексагидроцикlopента[*f*][1,3,5,2,4]триоксадисилоцин-9-ил}карбамата (280 мг, 0,43 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавили тетра-*n*-бутиламмония фторид (224 мг, 0,855 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию погасили водой и экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические слои высушали, отфильтровали и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 24 г, элюируя 0-10% MeOH/ДХМ за 20 мин) с получением 0,170 г (96%) указанного в заголовке соединения.

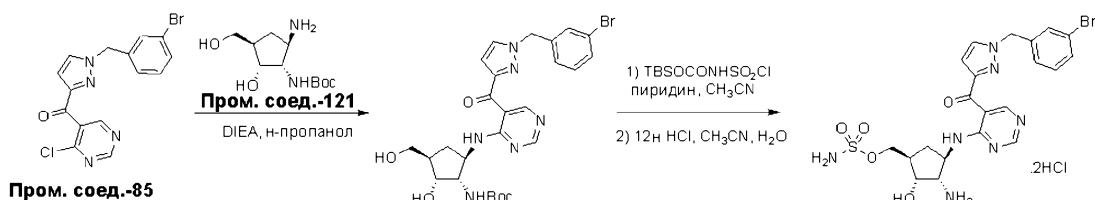
ЖХМС (FA): $m/z=411,2$ (M-H).

Стадия 5. трет-Бутил-[(1S,2R,3R,5R)-5-амино-2-гидрокси-3-(гидроксиметил)цикlopентил]карбамат, промежуточное соединение 121.

Получили свежую амберлитовую смолу (гидроксидную форму), перемешивая с большим избытком 1н. гидроксида натрия в течение 5 мин, декантируя и промывая смолу воды до нейтрального pH, затем промыли ацетоном. К раствору трет-бутил-[(1S,2R,3R,5R)-5-[(2,4-динитрофенил)амино]-2-гидрокси-3-(гидроксиметил)цикlopентил]карбамата (75 мг, 0,18 ммоль) в ацетоне (5,0 мл) добавили гидроксидную форму амберлитовой смолы (2,0 г). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь отфильтровали для удаления смолы, промыли смолу ацетоном и выпарили фильтрат досуха. Неочищенный остаток растворили в EtOAc и разделили с 0,05 н. раствором HCl. Органический слой обесцвекился. Повторно экстрагировали органический слой 0,1н. раствором HCl и лиофилизировали водный слой. Остаток очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 0,011 г (24%) Промежуточного соединения 121.

^1H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 8,54 (с, 2H), 4,01-3,94 (м, 1H), 3,86-3,78 (м, 1H), 3,63-3,53 (м, 2H), 3,53-3,42 (м, 1H), 2,37-2,24 (м, 1H), 2,18-2,07 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,47-1,36 (м, 1H).

Пример 111. {(1R,2R,3S,4R)-3-амино-4-[(5-{{[1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}-пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат·2[HCl] I-370



Стадия 1. трет-Бутил-[(1S,2R,3R,5R)-5-[(5-{{[1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}-пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидрокси-3-(гидроксиметил)цикlopентил]карбамат.

[1-(3-Бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил](4-хлорпиrimидин-5-ил)метанон (184,0 мг, 0,487 ммоль) и трет-бутил-[(1S,2R,3R,5R)-5-амино-2-гидрокси-3-(гидроксиметил)цикlopентил]карбамат (промежуточное

соединение 121) (100,0 мг, 0,406 ммоль) взвесили в закрытой пробирке. К полученной смеси добавили н-пропанол (4,0 мл) и N,N-диизопропилэтамин (0,177 мл, 1,02 ммоль). Полученную смесь перемешивали в закрытом сосуде при 60°C в течение 3 дней. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и концентрировали *in vacuo*. Реакционную смесь поглотили в EtOAc, промыли 0,1н. HCl, насыщенным солевым раствором и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 24 г, элюируя 40-75-100% EtOAc в гексане за 20 мин) с получением 0,108 г (45%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z=589,1 (M+H).

Стадия 2. трет-Бутил-{(1S,2R,3R,5R)-5-[(5-{[1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидрокси-3-[(сульфамоилокси)метил]цикlopентил}карбамат.

Получение 0,50 М раствора трет-бутил(диметил)силил(хлорсульфонил)карбамата.

К раствору хлорсульфонилизоцианата (0,500 мл, 5,74 ммоль) в ацетонитриле (11,50 мл) при 0°C добавили трет-бутилдиметилсиланол (0,940 мл, 5,97 ммоль). Добавление выполняли по каплям, поддерживая температуру ниже 10°C. После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, и раствор был готов к использованию в виде 0,50 М раствора. К суспензии трет-бутил-[(1S,2R,3R,5R)-5-[(5-{[1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидрокси-3-(гидроксиметил)цикlopентил]карбамата (80,0 мг, 0,136 ммоль) в ацетонитриле (8,0 мл) и пиридине (13,77 мкл, 0,170 ммоль), охлажденной на бане изо льда и воды, добавили 0,50 М раствор трет-бутил(диметил)силил(хлорсульфонил)карбамата (0,34 мл, 0,170 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры. Исходное соединение все еще присутствовало, поэтому реакционную смесь снова поместили на баню изо льда и воды и добавили дополнительное количество 0,50 М раствора трет-бутил(диметил)силил(хлорсульфонил)карбамата (0,34 мл, 0,170 ммоль). Реакционную смесь оставили медленно нагреваться до комнатной температуры. Реакцию погасили насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали в EtOAc (3×). Объединенные органические слои промыли насыщенным солевым раствором и концентрировали. Остаток очистили хроматографией на силикагелевой колонке ISCO (колонка 12 г, элюируя 0-5% MeOH/ДХМ за 10 мин) с получением 20 мг неочищенного продукта. Затем полученный материал очистили обращенно-фазовой ВЭЖХ с получением 10 мг (11%) указанного в заголовке соединения.

ЖХМС (FA): m/z=666,1 (M+H).

Стадия 3. {(1R,2R,3S,4R)-3-Амино-4-[(5-{[1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат·2[HCl] I-370.

К воде (1,0 мл) добавили 12,0 М раствор хлористоводородной кислоты в воде (0,40 мл, 4,8 ммоль), и 0,4 мл полученного раствора добавили к перемешиваемому раствору трет-бутил-[(1S,2R,3R,5R)-5-[(5-{[1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидрокси-3-[(сульфамоилокси)метил]цикlopентил]карбамата (5,0 мг, 0,008 ммоль) в CH₃CN (0,20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь лиофилизировали и очистили обращенно-фазовой preparative ВЭЖХ с получением 4,80 мг (100%) I-370 в виде бис-гидрохлоридной соли.

¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 9,96 (с, 1Н), 8,90 (с, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,53-7,42 (м, 2Н), 7,35-7,24 (м, 2Н), 7,10 (с, 1Н), 5,52 (с, 2Н), 5,22-5,09 (м, 1Н), 4,33-4,20 (м, 2Н), 3,85-3,70 (м, 1Н), 2,61-2,42 (м, 2Н), 2,02-1,71 (м, 2Н).

ЖХМС (FA): m/z=566,4 (M+H).

Пример 112. SAE HTRF enzyme assay.

Объем смеси для ферментативной реакции SAE составляет 50 мкл и содержит 50 мМ раствора полунатриевой соли HEPES (pH 7,5), 0,05% бычьего сывороточного альбумина (BSA), 5 мМ MgCl₂, 0,5 мКМ АТФ, 250 мКМ глутатиона (GSH), 0,01 мКМ Ubc9-GST, 0,125 мКМ Sumo-Flag и 0,11 нМ рекомбинантного фермента SAE человека. Ферментативную реакционную смесь с ингибитором и без ингибитора инкубируют при 24°C в течение 105 мин в 384-луночном планшете, затем останавливают реакцию добавлением 25 мКМ буфера для остановки/обнаружения (0,1 М раствор полунатриевой соли HEPES с pH 7,5, 0,05% Tween 20, 20 мМ ЭДТК, 410 мМ KF, 0,53 нМ моноклональных анти-Flag M2 антител, меченных криптом европия (CisBio International), и 8,125 мкг/мл конъюгата с аллофикацианином (XL-APC) козьих анти-GST антител PHYCOLINK (Prozyme)). После инкубации в течение 2 ч при 24°C выполняют количественное определение FRET на PherostarTM (BMG Labtech). По указанным кривым определяют значения процентного ингибирования при единичной концентрации или значения ингибирования фермента (IC₅₀). Специалистам в данной области техники понятно, что указанные значения, полученные в виде процентного ингибирования при единичной концентрации в виде значения IC₅₀, могут варьироваться от эксперимента к эксперименту.

Пример 113. Анализ жизнеспособности клеток.

Анализ жизнеспособности клеток используют для измерения эффекта различных соединений на пролиферацию раковых клеток. Для измерения концентрации АТФ, содержащегося во всех метаболически активных клетках, используют люминесцентный анализ жизнеспособности клеток CellTiter-Glo[®] компании Promega, и указанная концентрация быстро снижается, если клетки подвергаются некрозу или

апоптозу.

Рассматриваемые линии раковых клеток выращивают в рекомендуемой среде для роста (Invitrogen), содержащей 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Hyclone или ATCC) и 100 МЕ пенициллина/100 мкг/мл стрептомицина (Invitrogen), и выдерживают в инкубаторе для тканевых культур при 37°C с 5% CO₂. На 1 день прикрепленные клетки трипсинализируют с помощью 4,5 мл 0,25% трипсина-ЭДТК (Invitrogen) при 37°C в течение 2 мин или до отсоединения клеток. Суспендированные клетки собирают и промывают. Желаемое количество клеток выращивают в 25 мкл среды на лунку в 384-луночных планшетах, модифицированных для клеточных культур, с прозрачным дном и черными стенками (BD Biosciences) в течение 16-24 ч. Точное количество клеток на лунку подбирают для каждой отдельной клеточной линии. На 2 день добавляют 62,5 нл исследуемых соединений в ДМСО (в диапазоне от 10 мМ до 508 мкМ в 10 точках серий 3-кратных разбавлений) непосредственно к клеткам в 384-луночном планшете, используя систему для переноса жидкостей Echo (Labcyte). В результате в клеточных планшетах получают конечный диапазон концентраций от 0,0013 до 25 мкМ в 3-кратных разбавлениях. На 5 день после 72 ч инкубации в инкубаторе для тканевых культур к клеточным планшетам, обработанным соединениями, добавляют 25 мкл CellTiter-Glo® (Promega). Клеточные планшеты инкубируют при комнатной температуре в течение 15 мин, а затем считывают люминесценцию на планшет-ридер Pherastar (BMG). Строят кривые зависимости жизнеспособности клеток от концентрации исследуемых соединений, используя процент выживаемости, рассчитанный по значению люминесценции относительно контрольных образцов с ДМСО и только со средой. По кривым определяют значения процентного ингибирования роста при значениях единичной концентрации (LD₅₀).

Пример 114. Модель эффективности в опухолевой модели *in vivo*.

Ингибиторы SAE испытывают на их способность подавлять рост опухоли в стандартных ксено-трансплантатных моделях опухоли.

Например, клетки НСТ-116 (1×10^6) в 100 мкл фосфатно-солевого буферного раствора асептически вводят инъекцией в подкожную область правого бока спины самок "голых мышей" CD-1 (возрастом 5-8 недель, Charles River) используя иглу 23 калибра. Начиная с 7 дня после инокуляции, опухоли измеряют дважды в неделю, используя штангенциркуль. Объем опухолей рассчитывают по стандартным способам ($0,5\times\text{длина}\times\text{ширина}^2$). По достижении объема опухолей около 200 мм^3 мышей случайным образом разделяют на экспериментальные группы по объему опухоли и подкожной инъекцией вводят исследуемое соединение (300 мкл) в различных дозах и схемах. Всем контрольным группам вводят только носитель. Размер опухоли и массу тела измеряют дважды в неделю, и исследование прекращают, когда контрольные опухоли достигают объема около 2000 мм^3 . Аналогичные процедуры выполняют для моделей опухоли толстой кишки (клетки colo205 или НСТ-116), острого миелоидного лейкоза AML (клетки THP-1 или HL-60), диффузной В-крупноклеточной лимфомы DLBCL (Ly10 или WSU-DLCL2), меланомы (клетки A375 или A2058) и легких (клетки Н460).

Как подробно описано выше, соединения согласно настоящему изобретению ингибируют SAE. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению ингибируют SAE с процентным ингибированием при концентрациях, представленных ниже в таблице. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению ингибируют SAE со значениями IC₅₀, представленных ниже в таблице.

Соединение	Концентрация (мкМ)	Процентное ингибирование	IC50 (мкМ)
I-1	0,111	98	A
I-2	0,111	99	A
I-3	0,111	98	A
I-4	0,111	80	B
I-5	0,111	89	B
I-6	0,111	99	A
I-7	0,111	99	A
I-8	0,111	99	A
I-9	0,111	91	B
I-10	0,111	61	B
I-11	0,111	100	A
I-12	0,111	39	C
I-13	0,111	100	A
I-14	0,111	98	A
I-15	0,111	98	A
I-16	0,111	98	A
I-17	0,111	99	A
I-18	0,111	96	A
I-19	0,111	20	C
I-20	0,111	96	A
I-21	0,111	99	A
I-22	0,111	100	A
I-23	0,111	98	A
I-24	0,111	100	A

I-25	0,111	93	A
I-26	0,111	90	B
I-27	0,111	9	C
I-28	0,111	78	B
I-29	0,111	94	B
I-30	0,111	66	B
I-31	0,111	94	A
I-32	0,111	98	A
I-33	0,111	98	A
I-34	0,111	99	A
I-35	0,111	95	A
I-36	0,111	99	A
I-37	0,111	42	C
I-38	0,111	51	C
I-39	0,111	98	A
I-40	0,111	97	A
I-41	0,111	94	A
I-42	0,111	99	A
I-43	0,111	98	A
I-44	0,111	99	A
I-45	0,111	93	B
I-46	0,111	96	A
I-47	0,111	98	A
I-48	0,111	96	A
I-49	0,111	93	A

I-50	0,111	99	A
I-51	0,111	100	A
I-52	0,111	99	A
I-53	0,111	79	B
I-54	0,111	63	B
I-55	0,111	58	B
I-56	0,111	100	A
I-57	0,111	98	A
I-58	0,111	88	A
I-59	0,111	70	B
I-60	0,111	91	B
I-61	0,111	99	A
I-62	0,111	96	A
I-63	0,111	87	B
I-64	0,111	91	B
I-65	0,111	99	A
I-66	0,111	98	A
I-67	0,111	94	A
I-68	0,111	99	A
I-69	0,111	39	C
I-70	0,111	99	A
I-71	0,111	100	A
I-72	0,111	100	A
I-73	0,111	94	A
I-74	0,111	92	A

I-75	0,111	68	B
I-76	0,111	80	B
I-77	0,111	51	C
I-78	0,111	97	A
I-79	0,111	98	A
I-80	0,111	96	A
I-81	0,111	98	A
I-82	0,111	96	A
I-83	0,111	88	B
I-84	0,111	95	A
I-85	0,111	98	A
I-86	0,111	35	C
I-87	0,111	> 99	A
I-88	0,111	> 99	A
I-89	0,111	98	A
I-90	0,111	98	A
I-91	0,111	98	A
I-92	0,111	99	A
I-93	0,111	90	A
I-94	0,111	97	A
I-95	0,111	99	A
I-96	0,111	98	A
I-97	0,111	96	A
I-98	0,111	96	A
I-99	0,111	> 99	A

I-100	0,111	98	A
I-101	0,111	100	A
I-102	0,111	97	A
I-103	0,111	97	A
I-104	0,111	100	A
I-105	0,111	18	C
I-106	0,111	>99	A
I-107	0,111	70	B
I-108	0,111	18	C
I-109	0,111	76	B
I-110	0,111	99	A
I-111	0,111	91	A
I-112	0,111	97	A
I-113	0,111	81	B
I-114	0,111	98	A
I-115	0,111	33	C
I-116	0,111	33	C
I-117	0,111	98	A
I-118	0,111	99	A
I-119	0,111	98	A
I-120	0,111	47	C
I-121	0,111	94	A
I-122	0,111	99	A
I-123	0,111	100	A
I-124	0,111	97	A

I-125	0,111	99	A
I-126	0,111	> 99	A
I-127	0,111	99	A
I-128	0,111	98	A
I-129	0,111	99	A
I-130	0,111	98	A
I-131	0,111	96	A
I-132	0,111	78	B
I-133	0,111	61	B
I-134	0,111	98	A
I-135	0,111	81	B
I-136	0,111	88	B
I-137	0,111	78	B
I-138	0,111	99	A
I-139	0,111	86	A
I-140	0,111	98	A
I-141	0,111	99	A
I-142	0,111	99	A
I-143	0,111	99	A
I-144	0,111	97	A
I-145	0,111	65	B
I-146	0,111	99	A
I-147	0,111	> 99	A
I-148	0,111	85	B
I-149	0,111	85	B

I-150	0,111	98	A
I-151	0,111	54	B
I-152	0,111	94	A
I-153	0,111	82	B
I-154	0,111	39	C
I-155	0,111	97	A
I-156	0,111	90	B
I-157	0,111	67	B
I-158	0,111	95	A
I-159	0,111	96	A
I-160	0,111	81	B
I-161	0,111	92	A
I-162	0,111	99	A
I-163	0,111	98	A
I-164	0,111	> 99	A
I-165	0,111	98	A
I-166	0,111	98	A
I-167	0,111	98	A
I-168	0,111	94	A
I-169	0,111	97	A
I-170	0,111	97	A
I-171	0,111	95	A
I-172	0,111	83	B
I-173	0,111	71	B
I-174	0,111	93	A

I-175	0,111	99	A
I-176	0,111	98	A
I-177	0,111	99	A
I-178	0,111	99	A
I-179	0,111	> 99	A
I-180	0,111	99	A
I-181	0,111	94	A
I-182	0,111	96	A
I-183	0,111	96	A
I-184	0,111	97	A
I-185	0,111	91	A
I-186	0,111	> 99	A
I-187	0,111	99	A
I-188	0,111	98	A
I-189	0,111	100	A
I-190	0,111	98	A
I-191	0,111	92	A
I-192	0,111	98	A
I-193	0,111	99	A
I-194	0,111	100	A
I-195	0,111	90	B
I-196	0,111	33	C
I-197	0,111	99	A
I-198	0,111	> 99	A
I-199	0,111	94	A

I-200	0,111	98	A
I-201	0,111	98	A
I-202	0,111	83	B
I-203	0,111	94	A
I-204	0,111	99	A
I-205	0,111	60	B
I-206	0,111	96	A
I-207	0,111	99	A
I-208	0,111	95	A
I-209	0,111	99	A
I-210	0,111	98	A
I-211	0,111	97	A
I-212	0,111	95	A
I-213	0,111	97	A
I-214	0,111	98	A
I-215	0,111	99	A
I-216	0,111	97	A
I-217	0,111	98	A
I-218	0,111	89	B
I-219	0,111	99	A
I-220	0,111	57	B
I-221	0,111	100	A
I-222	0,111	63	B
I-223	0,111	99	A
I-224	0,111	99	A

I-225	0,111	>99	A
I-226	0,111	85	B
I-227	0,111	97	A
I-228	0,111	72	B
I-229	0,111	88	B
I-230	0,111	98	A
I-231	0,111	99	A
I-232	0,111	97	A
I-233	0,111	98	A
I-234	0,111	91	B
I-235	0,111	100	A
I-236	0,111	54	B
I-237	0,111	85	B
I-238	0,111	99	A
I-239	0,111	99	A
I-240	0,111	100	A
I-241	0,111	98	A
I-242	0,111	96	A
I-243	0,111	99	A
I-244	0,111	98	A
I-245	0,111	100	A
I-246	0,111	97	A
I-247	0,111	90	A
I-248	0,111	99	A
I-249	0,111	97	A

I-250	0,111	86	B
I-251	0,111	71	B
I-252	0,111	97	A
I-253	0,111	91	B
I-254	0,111	99	A
I-255	0,111	97	A
I-256	0,111	99	A
I-257	0,111	98	A
I-258	0,111	97	A
I-259	0,111	95	A
I-260	0,111	91	A
I-261	0,111	97	A
I-262	0,111	96	A
I-263	0,111	91	A
I-264	0,111	90	B
I-265	0,111	95	A
I-266	0,111	87	B
I-267	0,111	97	A
I-268	0,111	99	A
I-269	0,111	96	A
I-270	0,111	87	B
I-271	0,111	97	A
I-272	0,111	99	A
I-273	0,111	98	A
I-274	0,111	97	A

I-275	0,111	18	C
I-276	0,111	82	B
I-277	0,111	99	A
I-278	0,111	97	A
I-279	0,111	98	A
I-280	0,111	99	A
I-281	0,111	25	C
I-282	0,111	100	A
I-283	0,111	97	A
I-284	0,111	100	A
I-285	0,111	99	A
I-286	0,111	93	A
I-287	0,111	95	A
I-288	0,111	97	A
I-289	0,111	98	A
I-290	0,111	99	A
I-291	0,111	79	B
I-292	0,111	98	A
I-293	0,111	38	C
I-294	0,111	100	A
I-295	0,111	96	A
I-296	0,111	100	A
I-297	0,111	97	A
I-298	0,111	97	A
I-299	0,111	99	A

I-300	0,111	97	A
I-301	0,111	97	A
I-302	0,111	34	C
I-303	0,111	99	A
I-304	0,111	91	B
I-305	0,111	32	C
I-306	0,111	99	A
I-307	0,111	98	A
I-308	0,111	27	C
I-309	0,111	100	A
I-310	0,111	98	A
I-311	0,111	98	A
I-312	0,111	99	A
I-313	0,111	95	A
I-314	0,111	97	A
I-315	0,111	99	A
I-316	0,111	94	A
I-317	0,111	96	A
I-318	0,111	95	A
I-319	0,111	99	A
I-320	0,111	98	A
I-321	0,111	89	B
I-322	0,111	99	A
I-323	0,111	82	B
I-324	0,111	100	A

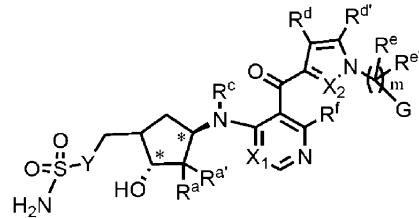
I-325	0,111	99	A
I-326	0,111	95	A
I-327	0,111	99	A
I-328	0,111	65	B
I-329	0,111	93	A
I-330	0,111	82	B
I-331	0,111	99	A
I-332	0,111	16	C
I-333	0,111	99	A
I-334	0,111	98	A
I-335	0,111	97	A
I-336	0,111	97	A
I-337	0,111	98	A
I-338	0,111	99	A
I-339	0,111	93	A
I-340	0,111	94	A
I-341	0,111	98	A
I-342	0,111	79	B
I-343	0,111	97	A
I-344	0,111	77	B
I-345	0,111	54	C
I-346	0,111	100	A
I-347	0,111	>99	A
I-348	0,111	94	A
I-349	0,111	100	A

I-350	0,111	96	A
I-351	0,111	97	A
I-352	0,111	99	A
I-353	0,111	90	B
I-354	0,111	79	B
I-355	0,111	99	A
I-356	0,111	85	B
I-357	0,111	100	A
I-358	0,111	95	A
I-359	0,111	68	B
I-360	0,111	99	A
I-361	0,111	85	B
I-362	0,111	52	B
I-363	0,111	100	A
I-364	0,111	99	A
I-365	0,111	79	B
I-366	0,111	92	B
I-367	0,111	99	A
I-368	0,111	98	A
I-369	0,111	98	A
I-369a	0,111	98	A
I-369b	0,111	98	A
I-370	0,111	78	B

IC₅₀: A) менее 10 нМ; B) 10 нМ-100 нМ и C) более 100 нМ и менее 1000 нМ.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I).

или его фармацевтически приемлемая соль,

где стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию;

Y представляет собой -O-, -CH₂-, -N(H)-;R^a представляет собой водород, фтор, -NH₂ или -OH;R^{a'} представляет собой водород или фтор;при условии что, если R^a представляет собой -NH₂ или -OH, R^{a'} представляет собой водород;R^c представляет собой водород или C₁₋₄алкил;X₁ представляет собой C(H), C(F) или N;X₂ представляет собой C(R^d) или N;каждый R^d независимо представляет собой водород, галоген, циано, необязательно замещенную C₁₋₄алифатическую или C₁₋₄фторалифатическую группу;R^{d'} представляет собой водород, галоген, циано, необязательно замещенную C₁₋₄алифатическую, C₁₋₄фторалифатическую группу или -T₂-R³;T₂ представляет собой C₁₋₂алкиленовую цепь, необязательно замещенную 1-3 независимыми заместителями R^{3c};R³ представляет собой -CN, -NO₂, -N(R^{3a})₂, -OR^{3a}, -C(O)R^{3b}, -C(O)OR^{3a}, -C(O)N(R^{3a})₂ или -S(O)₂N(R^{3a})₂;каждый R^{3a} независимо представляет собой водород или C₁₋₄алкил;R^{3b} представляет собой C₁₋₄алкил;каждый R^{3c} независимо представляет собой C₁₋₄алкил;R^e представляет собой водород или C₁₋₄алкил;R^{e'} представляет собой водород или C₁₋₄алкил или R^e вместе с R^{e'} образует 3-6-членное необязательно замещенное циклоалифатическое кольцо;

m равен 0-2;

R^f представляет собой водород, хлор или C₁₋₄алкил;G представляет собой R¹ или -L₁-R¹;L₁ представляет собой при условии что, если L₁ представляет собой -SO₂-, m равен 0;R¹ представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆алифатической, 7-10-членной циклоалифатической группы, 4-10-членного гетероциклила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, при этом R¹ необязательно замещен n заместителями R², где каждый R² независимо представляет собой -R^{2a}, -T₁-R^{2d}, -T₁-R^{2a} или -V₁-T₁-R^{2d};

n равен 1-5;

каждый R^{2a} независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -R^{2c}, N(R^{2b})₂, -OR^{2b}, -SR^{2c}, -S(O)R^{2c}, -S(O)₂R^{2c}, -C(O)R^{2b}, -C(O)OR^{2b}, -C(O)N(R^{2b})₂, -S(O)₂N(R^{2b})₂, -OC(O)N(R^{2b})₂, -N(R^{2e})C(O)R^{2b}, -N(R^{2e})SO₂R^{2c}, -N(R^{2e})C(O)OR^{2b}, -N(R^{2e})C(O)N(R^{2b})₂, -N(R^{2e})SO₂N(R^{2b})₂ или Si(R^{2c})₃ или необязательно замещенную C₁₋₆алифатическую или C₁₋₆галогеналифатическую группу;каждый R^{2b} независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆алифатической, C₁₋₆галогеналифатической, 7-10-членной циклоалифатической группы, 4-10-членного гетероциклила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или R^{2b} в двух случаях, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;каждый R^{2c} независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из

С₁₋₆алифатической, С₁₋₆галогеналифатической, 7-10-членной циклоалифатической группы, 4-10-членного гетероцикла, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^{2d} независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из 3-10-членной циклоалифатической группы, 4-10-членного гетероциклила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^{2e} независимо представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6} -алифатическую группу;

каждый V_1 независимо представляет собой $-N(R^{2e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{2e})-$, $-S(O)_2N(R^{2e})-$, $-OC(O)N(R^{2e})-$, $-N(R^{2e})C(O)-$, $-N(R^{2e})SO_2-$, $-N(R^{2e})C(O)O-$, $-N(R^{2e})C(O)N(R^{2e})-$, $-N(R^{2e})SO_2N(R^{2e})-$, $-OC(O)-$ или $-C(O)N(R^{2e})-O-$;

Т₁ представляет собой необязательно замещенную С₁-алкиленовую цепь, где указанная алкиленовая цепь необязательно прервана фрагментом -N(R⁴)-, -O-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)N(R⁴)-, -S(O)₂N(R⁴)-, -OC(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)C(O)-, -N(R⁴)SO₂- , -N(R⁴)C(O)O-, -N(R⁴)C(O)N(R⁴)-, -N(R⁴)S(O)₂N(R⁴)-, -OC(O)- или -C(O)N(R⁴)-O-, или Т₁ или его часть необязательно образует часть необязательно замещенного 3-7-членного циклоалифатического или гетероциклического кольца, где R⁴ представляет собой водород или необязательно замещенную С₁-алифатическую группу;

алифатическая группа представляет собой линейную, разветвленную или циклическую алкильную, алкенильную или алкинильную группу;

циклоалифатическая группа представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную циклическую алифатическую кольцевую систему;

гетероциклическая группа представляет собой устойчивый моноциклический или бициклический гетероциклический фрагмент, который является насыщенным или частично ненасыщенным;

в каждом случае при использовании термина "необязательно замещенный" один или несколько необязательных заместителей независимо выбирают из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-R^+$, $-C(R^+)=C(R^+)_2$, $-C\equiv C-R^+$, $-OR^+$, $-SR^o$, $-S(O)R^o$, $-SO_2R^o$, $-SO_3R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^+$, $-NR^+C(S)R^+$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+C(S)N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)R^o$, $-NR^+CO_2R^+$, $-NR^+SO_2R^o$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^+$, $-O-CO_2R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(S)R^o$, $-CO_2R^+$, $-C(O)-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)OR^+$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)N(R^+)C(O)R^+$, $-C(=NR^+)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)OR^+$, $-N(R^+)N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)N(R^+)OR^+$, $-C(R^o)=N-OR^+$, $-P(O)(R^+)_2$, $-P(O)(OR^+)_2$, $-O-P(O)-OR^+$ и $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$;

R^+ независимо представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую или C_{3-6} циклоалифатическую группу или два независимых случая R^+ вместе с их промежуточным атомом(ами) образуют 5-7-членное циклоалифатическое кольцо;

каждый R^o представляет собой C_{1-6} -алифатическую или C_{3-6} -циклоалифатическую группу;

и дополнительно включают $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N(R^*)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R^*$, $=N-NHSO_2R^*$ или $=N-R^*$, где R^* определен выше и каждый R^* независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6} -алифатической группы; и

необязательные заместители у атома азота неароматического гетероциклического кольца включают также $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ или $-N(R^+)S(O)_2R^+$, где каждый R^+ определен выше.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что Y представляет собой -O-

3. Соединение по п.1, отличающееся тем, что X_1 представляет собой N .

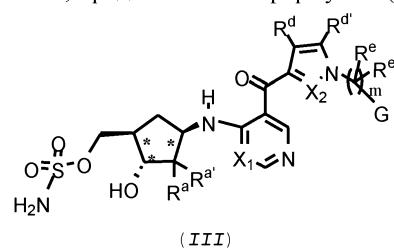
4. Соединение по п.1, отличающееся тем, что

т равен 1 или 2;

R^e представляет собой водород, метил или этил.

K^+ представляет собой водород, Br^- представляет собой водород

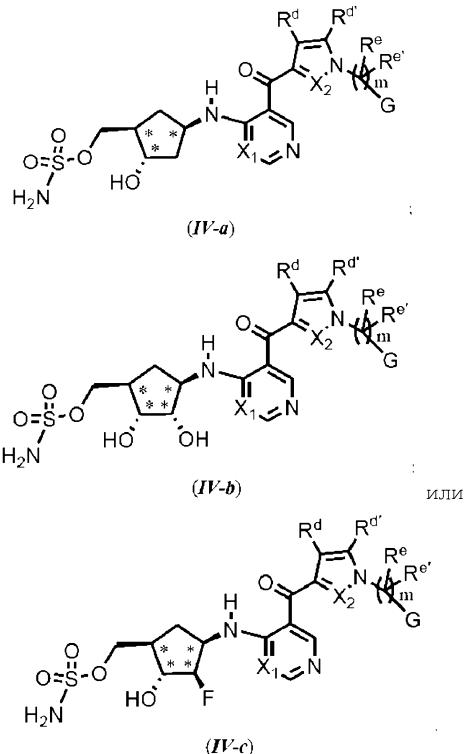
5. Соединение по любому из пп 1-4, представленное формулой (III).



или его фармацевтически приемлемая соль,

где стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

6. Соединение по п.5, представленное формулами (IV-a)-(IV-c):



или его фармацевтически приемлемая соль,

где стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию.

7. Соединение по п.5 или 6, отличающееся тем, что

7. Соединение по и.з или

X_1 представляет собой N ,
 X_2 представляет собой N :

x_2 представляет
т равен 1 или 2

8. Соединение по п. 5 или 6, отличающееся тем, что

8. Сосединство по п.3 или
Х, представляет собой N:

X_1 представляет собой N ,
 X_2 представляет собой $C(P^d)$:

x_2 представляет
такой же

9. Составление по п. 8, отличающееся тем, что m равен 1

9. Соединение по п.8, отличающееся тем, что m равен 1.
 10. Соединение по любому из пп. 5-7, отличающееся тем, что

10. Соединение по любому из пп.5-7, отличающим
Р⁶ от пп.5-7 любым образом, кроме пп.5-7

R^+ представляет собой водород, R^e представляет собой водород

11. Согласно п. 10, отмечавшись тем, что R^e представляет собой водород.

11. Соединение по п. 10, отличающееся тем, что R^e представляет собой водород.
 12. Соединение по любому из пп.5-11, отличающееся тем, что каждый R^d представляет собой водо-
 род, хлор, бром, фтор, метил, этил или трифторметил.

13. Соединение по п. 12, отличающееся тем, что R^d представляет собой водород.

13. Соединение по п. 12, отличающееся тем, что R^d представляет собой водород.
 14. Соединение по любому из пп. 5-13, отличающееся тем, что $R^{d'}$ представляет собой во-

14. Соединение по любому из пп.5-13, отличающееся тем, что R^1 представляет собой водород, хлор, бром, фтор, метил, этил или трифторметил.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, отличающееся тем, что G представляет собой R¹.

17. Соединение по п. 16, отличающееся тем, что R¹ представляет собой 7-10-членную циклоалифатическую группу, 4-10-членный гетероциклик, имеющий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членный арил или 5-10-членный гетероарил, имеющий 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, где R¹ является незамещенным или замещенным п заместителями R².

18. Соединение по п.16, отличающееся тем, что R¹ представляет собой фуранил, тиенил, пирролил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, триазолил, тиадиазолил, фенил, нафтил, пиридинил, пиридинил, пиридинил, пиразинил, триазинил, индолизинил, имидазопиридинил, индолил, изоиндолил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, бензотиенил, бензофуранил, бензоксазолил, бензодиоксонил, бензтиадиазолил, 2,3-дигидробензофуранил, 4Н-фуро[3,2b]пирролил, пиразолопиридинил, пуринил, хинолил, изохинолил, тетрагидрохинолинил, тетрагидрофтиридинил, тетрагидроизохинолинил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил, птеридинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиридинил, дигидропиридинил, тетрагидро-

тиенил, инданил, тетрагидроиндазолил, пирролидинил, пирролидонил, пиперидинил, пирролинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил, тиоморфолинил, хинуклидинил, фенантридинил, тетрагидрофенантренил, оксодигидропиридинил, индолинил, бензодиоксанил, хроманил, оксетанил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептененил, циклооктененил, бициклогептанил, азабициклооктанил, оксабициклооктанил, бициклоононил, бициклооктанил или адамантинил, где R^1 является незамещенным или замещенным п заместителями R^2 .

19. Соединение по п.18, отличающееся тем, что R^1 представляет собой фуранил, тиенил, фенил, нафтил, пиридил, бензотиенил, бензофуранил, циклогексил или циклогексенил, где R^1 является незамещенным или замещенным п заместителями R^2 .

20. Соединение по любому из пп.16-19, отличающееся тем, что R^1 необязательно замещен 1-3 заместителями R^2 , где каждый R^2 независимо представляет собой $-R^{2a}$ или T_1-R^{2a} .

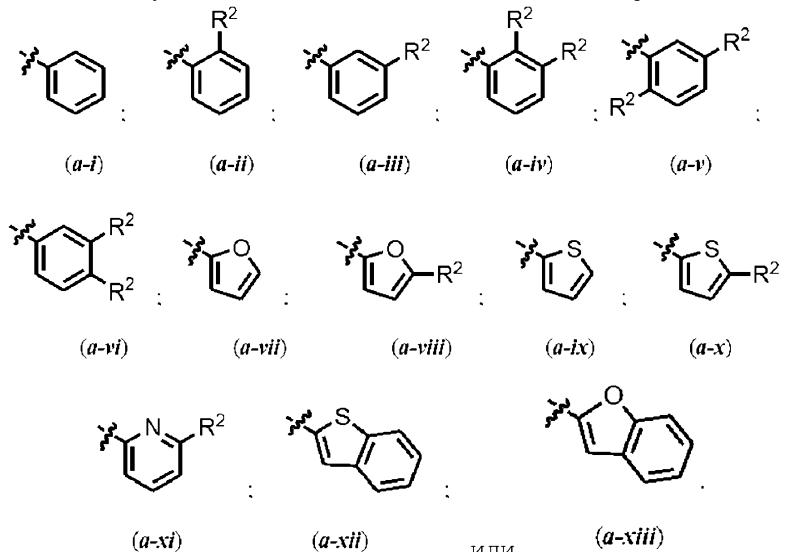
21. Соединение по п.20, отличающееся тем, что каждый R^2 независимо представляет собой галоген, $-R^{2c}$, $-N(R^{2b})_2$, $-OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, C_{1-6} -алифатическую или C_{1-6} -фторалифатическую группу;

каждый R^{2b} независимо представляет собой C_{1-6} -алифатическую или C_{1-6} -фторалифатическую группу.

22. Соединение по п.21, отличающееся тем, что R^1 необязательно замещен 1-2 заместителями R^2 , где каждый R^2 независимо представляет собой хлор, бром, фтор, йод, метил, этил, пропил, трет-бутил, метокси, этокси, изопропокси, трет-бутокси, дифторметил, трифторметил, дифторметокси, трифторметокси, трифторметилтио, диметиламино, диэтиламино, этин, циклопропил или фенил.

23. Соединение по п.21, отличающееся тем, что каждый R^2 независимо представляет собой хлор, бром, фтор, йод, метил, этил, дифторметокси, трифторметокси, этин, циклопропил или фенил.

24. Соединение по любому из пп.16-23, отличающееся тем, что R^1 представляет собой:



25. Соединение по п.24, отличающееся тем, что R^1 представляет собой (a-i), (a-iii), (a-iv), (a-v), (a-vii) или (a-xi).

26. Соединение по п.24 или 25, отличающееся тем, что каждый R^2 независимо представляет собой хлор, бром, йод или метил.

27. Соединение по п.1, отличающееся тем, что указанное соединение представляет собой:

$[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-\{1-[(3-бромфенил)сульфонил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат;$

$\{(1S,2S,4R)-4-[(5-\{1-(3-бромбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;$

$[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-(\{5-\{1-\{6-(трифторметил)пиридин-2-ил\}метил\}-1H-пиразол-3-ил)карбонил)пиридин-4-ил]амино]цикlopентил]метилсульфамат;$

$[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-\{[5-\{1-\{2-(3-метил-1H-пиразол-1-ил)этил\}-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино\}цикlopентил]метилсульфамат;$

$\{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-\{1-\{3,6-дигидро-2H-пиран-4-илметил\}-1H-пиран-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;$

$\{(1S,2S,4R)-4-[(5-\{1-(3-бромбензил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;$

$[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-\{[5-\{1-\{3-(трифторметил)бензил\}-1H-пиран-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино\}цикlopентил]метилсульфамат;$

$[(1R,2R,3R,4R)-4-\{[5-\{1-\{[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-1H-пиран-3-ил}карбонил)пиридин-4-$

ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{-[5-({1-[(1R,2R)-(2-фенилциклопропил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{-[5-({1-[(1S,2S)-(2-фенилциклопропил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{-[5-({1-[(1R)-1-(3-этинилфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{-[5-({1-[(1S)-1-(3-этинилфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{-[5-({1-[(3-бромбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{-[5-({1-[4-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)бут-2-ин-1-ил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{-[5-({1-(3-йодбензил)-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{-[5-({1-(4-фтор-3-метилбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{-[5-({1-(3-бромбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{-[5-({1-(2,3,6-трифторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{-[5-({1-(1-бензофуран-2-илметил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{-[3-({1-[3-(трифторметокси)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{-[5-({1-[2-оксо-2-(пирролидин-1-ил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{-[5-({1-[3-(трифторметокси)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)-пиридин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{-[5-({1-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{-[5-({1-(2-фтор-3-метилбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{-[5-({1-[3-(трифторметокси)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{-[5-({1-[5-бром-2-фурил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{-[5-({1-(3-цианобензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{-[5-({1-(4,4-диметилпент-2-ин-1-ил)-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{-[5-({1-[3-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)проп-2-ин-1-ил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{-[5-({1-(2-этоксиэтил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{-[5-({1-[(5-бромпиридин-3-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{-[5-({1-(циклогексилметил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{-[5-[(1-бензил-5-метил-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиридин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{-[5-({1-(2-фтор-5-метилбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{-[5-({1-[(1H-индол-3-ил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{-[5-({1-[4-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{-[5-({1-(2,5-дифторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиридин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{-[5-[(5-хлор-1-{5-(трифторметил)-2-фурил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил]пиридин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{-[5-({1-[2-(метилсульфанил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)-

пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

2-{{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-[3-бромбензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}этансульфонамид;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[2-(трифторметокси)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиримидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

{{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{{1-[3-хлорбензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[5-(метоксиметил)-2-фурил]метил}-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-[3-бром-4-хлорбензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{1-[3-бромбензил]-5-фтор-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]метил}-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиримидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-[4-хлорбензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{{1-[2-нафтилметил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино}циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-{{1-[3-хлор-1-бензотиофен-2-ил]метил}-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[2-хлор-5-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиримидин-4-ил}амино}-2-3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-[1-2-нафтилметил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{5-{{1-[4-метилпиридин-2-ил]метил}-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиримидин-4-ил]амино}циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(3-{{1-[3-хлорбензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[2-(трифторметил)пиридин-4-ил]метил}-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиримидин-4-ил]амино}циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[1-((1S,2S)-2-метилциклогексил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиримидин-4-ил]амино}циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[1-((1R,2R)-2-метилциклогексил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиримидин-4-ил]амино}циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{{3-{{1-[бензил-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-4-[(5-{{1-[4-фтор-3-метоксибензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-[3,4-дихлорбензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-[4-циклогексилбут-2-ин-1-ил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[3-(2-гидроксипропан-2-ил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-[2-(4-дифторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[2-(2-метоксибензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиримидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{5-хлор-1-(3-хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиримидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-[2-(4-дифторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[2-(2-метоксибензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиримидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-[2-(6-бромпиридин-2-ил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-[1-(1R)-1-(6-бромпиридин-2-ил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиримидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-[1-бензил-5-метил-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиримидин-4-ил)амино]-2-

гидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[(1-{3-[(хлорацетил)амино]бензил}-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-2,3-дигидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{1-(3-йодбензил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]циклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[2,4-бис-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-({1-[(4-хлорпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{1-(3-бромбензил)-5-метил-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-{1-(3-бром-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-[(1-{2-(трифторметил)-1,3-тиазол-5-ил}метил]-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]циклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{5-({1-[3-((R)-винилсульфинил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}циклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{5-({1-[3-((S)-винилсульфинил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}циклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-[(5-{1-(4-метокси-4-метилпент-2-ин-1-ил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]циклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{1-(2-фенилпропан-2-ил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]циклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-{[(2R)-5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил]метил}-1H-пиразол-3-ил]карбонил]пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-{[(2S)-5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил]метил}-1H-пиразол-3-ил]карбонил]пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(3-{1-(3,4-дихлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиridin-4-ил)амино]-2-гидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(1S)-1-(5-хлор-2-фурил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(1R)-1-(5-хлор-2-фурил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-({1-[(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}циклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[(3-{1-(3-хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиridin-4-ил)амино]-2,3-дигидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{1-(циклогексилметил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{3-({1-[3-(трифторметокси)бензил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиridin-4-ил}амино}циклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-({1-[(prop-1-ин-1-ил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-{1-(3-этинилбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{1-(2S)-(пент-3-ин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]циклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{1-(2R)-(пент-3-ин-2-ил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]циклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-[(1-{[5-(дифторметил)-2-фурил]метил}-1H-пиррол-3-ил)карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-{1-(2,4,6-трифторметил)бензил}-1H-пиразол-3-ил]карбонил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{1-(3-хлор-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-{1-(3-бромбензил)-5-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{1-(2,5-дифторметил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{1-(3-бром-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксициклогентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-{1-(циклогексилметил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-2-

гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{1-бензил-5-(трифторметил)-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-({1-[(2-(3-бромфенил)-2-оксоэтил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

 {(1R,2S,4R)-4-[(3-{{1-[(3-хлор-4-фторбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{5-({1-[(2-(трифторметокси)бензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-({1-[(4-хлор-3-(трифторметокси)бензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(5-хлор-2-фурил)метил]-5-метил-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{5-({1-[(3-(трифторметил)бензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат;

 {(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{5-({1-[(2-нафтилметил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[(2-хлор-5-йодбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-{{1-[(3-бромбензил)-2,5-дихлор-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 {(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[(4-фторбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[(2E)-бут-2-ен-1-ил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 {(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[(цианометил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[(6-(2-гидроксипропан-2-ил)пиридин-2-ил)метил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-{{1-[(1-бензофуран-2-илметил)-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[(3-бромбензил)-4-хлор-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[(4-хлор-3-фторбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[(4,4-диметилпент-2-ин-1-ил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[(4-(трифторметил)-2-фурил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[(пент-3-ин-1-ил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-{{1-[(3-[акрилоил(метил)амино]бензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[(3-(дифторметокси)бензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{5-{{1-[(1-нафтил)этил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{5-{{1-[(3-(трифторметил)бензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[(6-(3-гидроксиоксистан-3-ил)пиридин-2-ил)метил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[(4-фтор-2-(трифторметил)бензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-{{1-[(3-хлор-4-фторбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 {(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[(3-фторбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

 {(1R,2R,3R,4R)-4-[(3-{{1-[(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

гидроксициклогептил}метилсульфамат;

{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-[(1-(2-оксо-2-фенилэтил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]циклогептил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-[(1-(4-хлор-3-[(трифторметил)сульфанил]бензил]-1Н-пиразол-3-ил)карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксициклогептил]метилсульфамат;

{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(1-(3-бром-4-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-3-фтор-2-гидроксициклогептил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-[(1-(3-метилбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]циклогептил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-[(1-[3-(трифторметил)бензил]-1Н-пиррол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]циклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-[(1-(5-(трифторметил)-2-фурил)метил]-1Н-пиразол-3-ил)карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]циклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-[(5-[(1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]циклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-[(3-[(1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил]карбонил)пиridин-4-ил]амино]циклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-[(1-[1-(1S)-1-(3-хлорфенил)этил]-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-[(1-[1-(1R)-1-(3-хлорфенил)этил]-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-[(1-[4-фтор-3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино)-2,3-дигидроксициклогептил]метилсульфамат;

N-((1R,2R,3S,4R)-4-[(5-[(1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксициклогептил}метилсеры диамид;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-[(1-[3-(треметилсилил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]циклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-[(5-метил-1-[(5-(трифторметил)-2-фурил)метил]-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]циклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-[(1-бензил-4-хлор-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино)-2,3-дигидроксициклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-[(1-[3-(трифторметил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]циклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(1-(3-хлор-4-фторбензил)-1Н-пиррол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]-3-фтор-2-гидроксициклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-[(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино)-2,3-дигидроксициклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(1-(3-бром-4-фторбензил)-1Н-пиррол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]-3-фтор-2-гидроксициклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-[(1-(имиазо[1,2-а]пиridин-6-илметил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]циклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-[(1-(5,6-дигидро-2Н-пиран-3-илметил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-[(1-(4-хлор-2-фторбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]-2,3-дигидроксициклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(1-(3-хлорбензил)-1Н-пиррол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино)-3-фтор-2-гидроксициклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(5-хлор-1-[(5-(трифторметил)изоксазол-3-ил)метил]-1Н-пиррол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]-3-фтор-2-гидроксициклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(1-(3-бромбензил)-4-метил-1Н-пиррол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]-3-фтор-2-гидроксициклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-[(1-(пиридин-2-илметил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]циклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-[(1-(4-метокси-4-метилпент-2-ин-1-ил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]циклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-[(5-[(1-[4-хлор-3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-[(1-(5-метилгекс-2-ин-1-ил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]циклогептил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-[(1-(4-гидрокси-4-метилпент-2-ин-1-ил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил)пиrimидин-4-ил]амино]-2-гидроксициклогептил]метилсульфамат;

ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{-[5-{-5-хлор-1-[3-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-{-[5-{-[1-(2-хлор-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат;

{(1R,2R,3R,4R)-4-{-[5-{-[1-(3-бромбензил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат;

{(1R,2R,3R,4R)-4-{-[5-{-[1-(3-бромбензил)-5-этил-1H-пирапол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{-[5-{-[1-[(6-метокси)пиридин-2-ил]метил]-1H-пирапол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{-[5-{-[1-[(5-хлор-2-тиенил)метил]-1H-пирапол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;

{(1R,2R,3S,4R)-4-{-[5-{-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-{-[5-{-[1-(4-хлор-2-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{-[5-{-[1-[(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-1H-пирапол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{-[5-{-[1-[(1R)-1-(3-бромфенил)этил]-1H-пирапол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;

{(1R,2R,3S,4R)-4-{-[5-{-[1-(2-хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат;

{(1R,2R,3S,4R)-4-{-[5-{-[1-(2-хлор-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат;

{(1R,2R,3R,4R)-4-{-[5-{-[1-(бут-2-ин-1-ил)-1H-пирапол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{-[5-{-[1-(фенилэтинил)-1H-пирапол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{-[5-{-[5-метил-1-{-[5-(трифторметил)-2-фурил]метил}-1H-пиразол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат;

{(1R,2R,3S,4R)-4-{-[5-{-[1-(3-фтор-4-метилбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{-[5-{-[1-[(2-фурил)проп-2-ин-1-ил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{-[5-{-[1-[(Z)-2-фенилвинил]-1H-пирапол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-4-{-[3-{-[1-(3-хлорбензил)-1H-пирапол-3-ил}карбонил]пиridин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{-[5-{-[1-(пентафторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,4R)-4-{-[5-{-[1-бензил-1H-пиразол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-3,3-дифтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;

{(1R,2R,3S,4R)-4-{-[5-{-[1-(3-бром-4-хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{-[5-{-[1-фенил-1H-пиразол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{-[5-{-[1-(2-хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{-[5-{-[1-(5-бром-2-хлорбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{-[5-{-[1-[(3-метилизоксазол-5-ил)метил]-1H-пирапол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{-[5-{-[1-[(5-трифторметил)-2-фурил]метил]-1H-пирапол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{-[5-{-[1-(3-фтор-4-метилбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{-[5-{-[1-4-фтор-3-(трифторметокси)бензил]-1H-пирапол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{-[5-{-[1-(3,4-дифторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{-[5-{-[3-фтор-5-(трифторметил)бензил]-1H-пирапол-3-ил}карбонил]пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат;

ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

 {(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{{1-[(имидазо[1,2-а]пиридин-2-илметил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

 [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[(1-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)метил]-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-(бензил-1Н-пиrrол-3-ил)карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

 [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-{{1-[4-хлор-3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(2,3-дигидропиридин-4-ил)амино}циклопентил]метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{5-{{1-[(1-изопропил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

 {(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-{{1-(3-йодбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

 {(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-[(5-{{1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-илметил)-1Н-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

 {(1R,2S,4R)-4-[(3-{{1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиridin-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

 [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-{{1-[3-(дифторметокси)бензил]-1Н-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

 {(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-{{1-(2,3,6-трифторметокси)бензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[2-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-(бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил}пиrimidin-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(бут-2-ин-1-ил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimidin-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[3-(4-фторфенокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimidin-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[2-фтор-5-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimidin-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

 [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-4-{{5-{{1-[(5-фтор-2-фурил)метил]-1Н-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimidin-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[3-хлор-2-тиенил]метил]-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimidin-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

 {(1R,2S,4R)-4-[(3-{{1-(3,4-дихлорбензил)-1Н-пиrrол-3-ил]карбонил}пиridin-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

 {(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-(пент-2-ин-1-ил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimidin-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-4-{{5-[(1-{{1-[5-(дифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimidin-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

 {(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-[(5-{{1-(4-метоксибут-2-ин-1-ил)-1Н-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimidin-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

 {(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-[(5-{{1-(имидазо[1,2-а]пиридин-5-илметил)-1Н-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimidin-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[(6-бромпиридин-2-ил)метил]-5-метил-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimidin-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(5-бром-2-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimidin-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

 {(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{{1-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimidin-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(1-бензотиофен-2-илметил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimidin-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

 {(1R,2R,3R,4R)-4-[(3-{{1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиridin-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

 [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-{{1-[2-(3-бромфенил)этил]-1Н-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimidin-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

 {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{1-(3-бромбензил)-5-хлор-1Н-пиrrол-3-ил]карбонил}пиrimidin-4-ил]амино}-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

ил)амино]-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(4-фтор-3-йодбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-4-{{3-{{1-[3-(дифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 {(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-{{1-(пиридин-3-илметил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-цикlopентил}метилсульфамат;

 {(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{{5-метил-1-(3-метилбензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-цикlopентил}метилсульфамат;

 {(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{{1-(2-цианобензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-[(1-{{(2R)-5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил}метил}-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-цикlopентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-[(1-{{(2S)-5,5-диметилтетрагидрофуран-2-ил}метил}-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-цикlopентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[3-(морфолин-4-ил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-цикlopентил}метилсульфамат;

 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(циклогекс-1-ен-1-илметил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(2-цианобензил)-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3R,4R)-4-{{5-{{5-хлор-1-[(5-хлор-2-фурил)метил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[(3-бромфенил)сульфонил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[3-(дифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-{{5-[(1-{{5-(трифторметил)-2-тиенил}метил}-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-цикlopентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[3-фтор-5-(трифторметил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{5-[(1-{{4-[(трифторметил)сульфанил]бензил}-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-цикlopентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-[3,5-дифторбензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[2,5-бис-(трифторметил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{3-{{1-[3-(трифторметил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино}-цикlopентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-4-{{3-{{1-[4-фтор-3-(трифторметил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиридин-4-ил}амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[1-(3-хлорфенил)цикlopропил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{5-{{1-[4-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[2,4-бис-(трифторметил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[2,5-бис-(трифторметил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[2-хлор-5-(трифторметил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

 {(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{{1-[3-(3-гидроксиоксетан-3-ил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[3-(3-гидроксиоксетан-3-ил)бензил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-цикlopентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[3-(трифторметокси)бензил]-1Н-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-цикlopентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{1-[4-фтор-1-нафтил}метил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[4-фтор-1-нафтил}метил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

 [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-[(1-{{5-(трифторметил)-2-фурил}метил}-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-1Н-пиразол-3-

ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[3-(3-гидроксиоксетан-3-ил)проп-2-ин-1-ил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[4-(трифторметокси)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4- {[5-({1-[5-метил-2-фурил]метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2R,3S,4R)-4- {[5-({1-[бифенил-3-илметил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-[3-бром-4-фторбензил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-[5-хлор-2-тиенил]метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[метилсульфанил]метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-[3-бром-2-фторбензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2R,3S,4R)-4- {[5-({1-[2-(3-хлорфенил)-2-оксоэтил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2R,3S,4R)-4- {[5-({1-[(6-бромпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2R,3S,4R)-4- {[5-({1-[(5-хлор-1-бензотиофен-3-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[2-(4,6-трифторметокси)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-[3-цикlopропилпроп-2-ин-1-ил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-[4-хлор-3-(трифторметокси)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-[(2,5-дихлорбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2R,3S,4R)-4- {[5-({1-[(3-бром-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-4- {[5-[(1-аллил-1H-пиррол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[3-йодбензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[(2R)-тетрагидрофуран-2-илметил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[(2S)-тетрагидрофуран-2-илметил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4- {[5-({1-[3-йодбензил]-5-метил-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[(6-метоксиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2R,3R,4R)-4- {[5-({1-[(5-хлор-2-фурил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4- {[5-({1-[(5-метилизоксазол-3-ил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4- {[5-({1-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-[(5-бромпиридин-3-ил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-4- {[5-[(1-бензил-1H-пиррол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-[(3-цикlopропил-4-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-[(1R)-циклогекс-2-ен-1-ил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2S,4R)-4- {[5-({1-[(1S)-циклогекс-2-ен-1-ил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
 [(1R,2R,3R,4R)-4- {[5-({1-[(3-дифторметокси)бензил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат;

ил]амино}-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-({5-[(1-(1S)-1-[5-(трифторметил)-2-фурил]этил}-1H-пиррол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамат;
[(1R,2R,3R,4R)-3-фтор-2-гидрокси-4-({5-[(1-(1R)-1-[5-(трифторметил)-2-фурил]этил}-1H-пиррол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамат;
{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{{1-(2-метоксиэтил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат;
[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-({5-[(1-метил-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]метил}-1H-пиррол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)цикlopентил]метилсульфамат;
{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{1-(2,5-дихлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)проп-2-ин-1-ил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат;
{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-(3-бромбензил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{1-(3,4-дихлорбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{1-(3-бромбензил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[3-(акрилоиламино)бензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат;
{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-{{1-(2,4,5-трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат;
[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[1-(1S)-1-(3-бромфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[1-(1R)-1-(3-бромфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{1-(3-хлорбензил)-5-(трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
[(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-[(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-{{1-(пентафторметил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат;
{(1S,2S,4R)-4-[(5-{{1-(3-бромбензил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{1-(3-бром-4-фторбензил)-5-хлор-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{{5-{{1-[3-(винилсульфонил)бензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}цикlopентил]метилсульфамат;
{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{{1-(1-бензотиофен-2-илметил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{{1-((1R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат;
{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{{1-((1S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат;
[(1R,2R,3S,4R)-4-{{5-{{1-[4-(бромпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат;
{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-{{1-(3-метоксибензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат;
{(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-[(5-{{1-(3,4,5-трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат;
{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{{1-(2,3-дифторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат;
[(1R,2S,4R)-4-{{5-{{1-[4-фтор-2-(трифторметил)бензил]-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат;
{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{{1-(2,4,5-трифторметил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат;
{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{{1-(3-бром-4-фторбензил)-5-хлор-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил}амино]цикlopентил]метилсульфамат;

фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({1-[(3R)-тетрагидрофуран-3-илметил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-({1-[(3S)-тетрагидрофуран-3-илметил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-{{1-[(3-бромбензил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино]-2-3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-{{1-[(3-хлор-5-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино]-2-3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-{{1-[(3-бензил-5-(гидроксиметил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино]-2-3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-{{1-[(2,4-дифторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино]-2-3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-{{1-[(3-бром-4-хлорбензил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино]-3-фтор-2-гидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-{{1-[(2-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино]-2-3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-{{1-[(1S,2S)-(2-фенилцикlopропил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-{{1-[(1R,2R)-(2-фенилцикlopропил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-{{1-[(бут-2-ин-1-ил)-1H-пиррол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино]-2-3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-{{1-[(5-хлор-1-бензотиофен-3-ил)метил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-2-3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1S,2S,4R)-4-{[5-[(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил]амино]-2-3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-{{1-[(4-фтор-3-(трифторметил)бензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-2-3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-{{1-[(3-метилбут-2-ен-1-ил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[5-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-{{1-[(5-бром-2-фторбензил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино]-2-3-дигидроксициклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-{{1-[(3-йодбензил)-5-метил-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}циклопентил}метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{[5-{{1-[(5-метилизоксазол-3-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[5-{{1-[(3-(трифторметокси)бензил)-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-{{1-[(1S)-1-(5-хлор-2-фурил)этил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-{{1-[(1R)-1-(5-хлор-2-фурил)этил]-1H-пиррол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-3-фтор-2-гидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[5-{{1-[(1S)-1-фенилэтил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-2,3-дигидрокси-4-{[5-{{1-[(1R)-1-фенилэтил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}циклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-{{1-[(6-бромпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-2-3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-{{1-[(1R)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-{{1-[(1S)-2,3-дигидро-1H-инден-1-ил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-2,3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

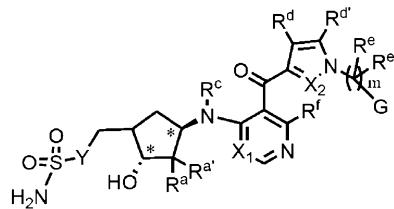
[(1R,2S,4R)-4-{[5-{{1-[(1S)-1-(5-хлор-2-фурил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-2-3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-{{1-[(1R)-1-(5-хлор-2-фурил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-2-3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-{{1-[(1S)-1-(3-этинилфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-2-3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-{{1-[(1R)-1-(3-этинилфенил)этил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил]амино}-2-3-дигидроксициклопентил]метилсульфамат;

28. Способ лечения рака, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы (I)



(I);

или его фармацевтически приемлемой соли;

где стереохимические конфигурации в положениях, отмеченных звездочками, указывают абсолютную стереохимию;

Y представляет собой -O-, -CH₂-, -N(H)-;

R^a представляет собой водород, фтор, -NH₂ или -OH;

R^{a'} представляет собой водород или фтор;

при условии что, если R^a представляет собой -NH₂ или -OH, R^{a'} представляет собой водород;

R^c представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

X₁ представляет собой C(H), C(F) или N;

X₂ представляет собой C(R^d) или N;

каждый R^d независимо представляет собой водород, галоген, циано, необязательно замещенную C₁₋₄алифатическую или C₁₋₄фторалифатическую группу;

R^{d'} представляет собой водород, галоген, циано, необязательно замещенную C₁₋₄алифатическую или C₁₋₄фторалифатическую группу или -T₂-R³;

T₂ представляет собой C₁₋₂алкиленовую цепь, необязательно замещенную 1-3 независимыми заместителями R^{3c};

R³ представляет собой -CN, -NO₂, -N(R^{3a})₂, -OR^{3a}, -C(O)R^{3b}, -C(O)OR^{3a}, -C(O)N(R^{3a})₂ или -S(O)₂N(R^{3a})₂;

каждый R^{3a} независимо представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

R^{3b} представляет собой C₁₋₄алкил;

каждый R^{3c} независимо представляет собой C₁₋₄алкил;

R^e представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

R^{e'} представляет собой водород или C₁₋₄алкил или

R^e вместе с R^{e'} образует 3-6-членное необязательно замещенное циклоалифатическое кольцо;

m равен 0-2;

R^f представляет собой водород, хлор или C₁₋₄алкил;

G представляет собой R¹ или -L₁-R¹;



L₁ представляет собой , , , -C(O)- или -SO₂- при условии что, если L₁ представляет собой -SO₂-, m равен 0;

R¹ представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆алифатической, 7-10-членной циклоалифатической группы, 4-10-членного гетероциклила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, при этом R¹ необязательно замещен п заместителями R², где каждый R² независимо представляет собой -R^{2a}, -T₁-R^{2d}, -T₁-R^{2a} или -V₁-T₁-R^{2d};

n равен 1-5;

каждый R^{2a} независимо представляет собой галоген, -CN, -NO₂, -R^{2c}, N(R^{2b})₂, -OR^{2b}, -SR^{2c}, -S(O)R^{2c}, -S(O)₂R^{2c}, -C(O)R^{2b}, -C(O)OR^{2b}, -C(O)N(R^{2b})₂, -S(O)₂N(R^{2b})₂, -OC(O)N(R^{2b})₂, -N(R^{2c})C(O)R^{2b}, -N(R^{2c})SO₂R^{2c}, -N(R^{2c})C(O)OR^{2b}, -N(R^{2c})C(O)N(R^{2b})₂, -N(R^{2c})SO₂N(R^{2b})₂ или Si(R^{2c})₃ или необязательно замещенную C₁₋₆алифатическую или C₁₋₆галогеналифатическую группу;

каждый R^{2b} независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆алифатической, C₁₋₆галогеналифатической, 7-10-членной циклоалифатической группы, 4-10-членного гетероциклила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, или R^{2b} в двух случаях, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют необязательно замещенное 4-7-членное гетероциклическое кольцо, имеющее 0-1 дополнительный гетероатом, выбранный из азота, кислорода и серы;

каждый R^{2c} независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C₁₋₆алифатической, C₁₋₆галогеналифатической, 7-10-членной циклоалифатической группы, 4-10-членного гетероциклила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^{2d} независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из 3-10-членной циклоалифатической группы, 4-10-членного гетероциклила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, 6-10-членного арила или 5-10-членного гетероарила, имеющего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

каждый R^{2e} независимо представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу;

каждый V_1 независимо представляет собой $-N(R^{2e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{2e})-$, $-S(O)_2N(R^{2e})-$, $-OC(O)N(R^{2e})-$, $-N(R^{2e})C(O)-$, $-N(R^{2e})SO_2-$, $-N(R^{2e})C(O)O-$, $-N(R^{2e})C(O)N(R^{2e})-$, $-N(R^{2e})SO_2N(R^{2e})-$, $-OC(O)-$ или $-C(O)N(R^{2e})O-$;

T_1 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алкиленовую цепь, где указанная алкиленовая цепь необязательно прервана фрагментом $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2N(R^4)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)C(O)O-$, $N(R^4)C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)S(O)_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$ или $-C(O)N(R^4)-O-$, или T_1 или его часть необязательно образует часть необязательно замещенного 3-7-членного циклоалифатического или гетероциклического кольца, где R^4 представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-4} алифатическую группу;

алифатическая группа представляет собой линейную, разветвленную или циклическую алкильную, алкенильную или алкинильную группу;

циклоалифатическая группа представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную циклическую алифатическую кольцевую систему;

гетероциклическая группа представляет собой устойчивый моноциклический или бициклический гетероциклический фрагмент, который является насыщенным или частично ненасыщенным;

в каждом случае при использовании термина "необязательно замещенный" один или несколько необязательных заместителей независимо выбирают из галогена, $-NO_2$, $-CN$, $-R^+$, $-C(R^+)=C(R^+)_2$, $-C\equiv C-R^+$, $-OR^+$, $-SR^+$, $-S(O)R^+$, $-SO_2R^+$, $-SO_3R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^+$, $-NR^+C(S)R^+$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+C(S)N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-R^+$, $-NR^+CO_2R^+$, $-NR^+SO_2R^+$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^+$, $-O-CO_2R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(S)R^+$, $-CO_2R^+$, $-C(O)-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)-OR^+$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^+$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^+$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)-OR^+$, $-C(R^+)=N-OR^+$, $-P(O)(R^+)_2$, $-P(O)(OR^+)_2$, $-O-P(O)-OR^+$ и $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$;

R^+ независимо представляет собой водород или C_{1-6} алифатическую или C_{3-6} циклоалифатическую группу или два независимых случая R^+ вместе с их промежуточным атомом(ами) образуют 5-7-членное циклоалифатическое кольцо;

каждый R^o представляет собой C_{1-6} алифатическую или C_{3-6} циклоалифатическую группу;

и дополнительно $=O$, $=S$, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHO_2R^*$ или $=N-R^*$, где R^o определен выше и каждый R^* независимо выбран из водорода или необязательно замещенной C_{1-6} алифатической группы; и

необязательные заместители у атома азота неароматического гетероциклического кольца включают также $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ или $-N(R^+)S(O)_2R^+$, где каждый R^+ определен выше.

29. Применение соединения по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемой соли для лечения рака.

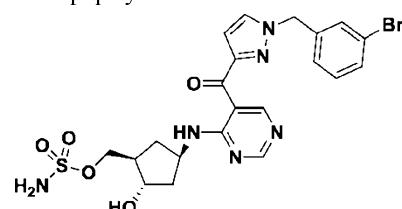
30. Применение соединения по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемой соли в производстве лекарственного средства для лечения рака.

31. Фармацевтическая композиция для лечения рака у пациента, содержащая соединение по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

32. Фармацевтическая композиция по п.31, где рак представляет собой рак легких, рак яичников, рак толстой кишки, рак груди или лимфому.

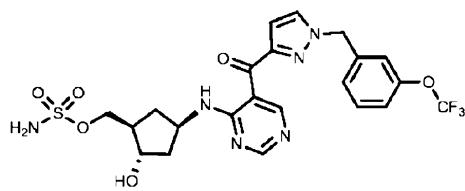
33. Соединение по п.1, где соединение представляет собой:

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{1-[3-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат формулы I-11



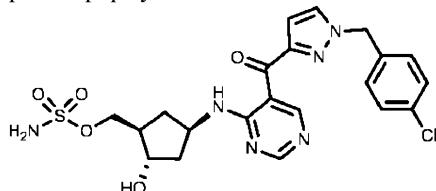
I-11;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-{{5-{{1-[3-(3-бромбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиридин-4-ил}амино}цикlopентил}метилсульфамат формулы I-20



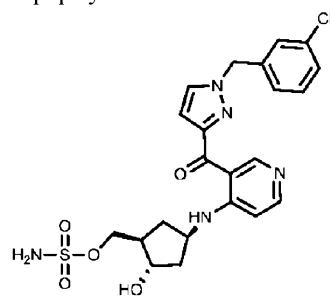
I-20;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{[1-(4-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат формулы I-47



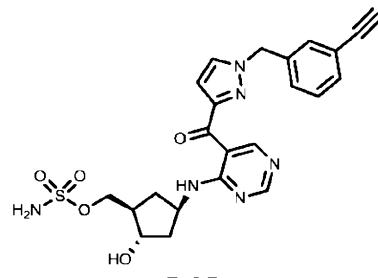
I-47;

{(1R,2S,4R)-4-[(3-{{[1-(3-хлорбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиridin-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат формулы I-52



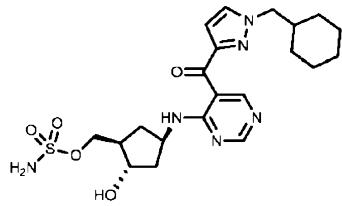
I-52;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{[1-(3-этинилбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат формулы I-85



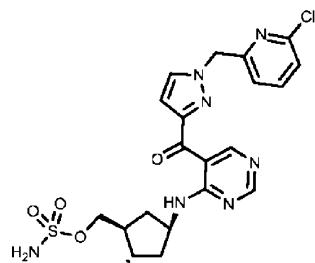
I-85;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{[1-(циклогексилметил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат формулы I-93



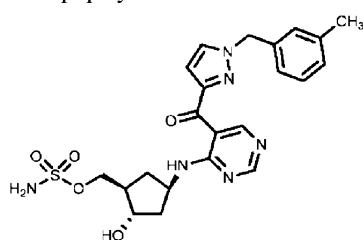
I-93;

[(1R,2S,4R)-4-{{[5-({{1-[(6-хлорпиридин-2-ил)метил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат формулы I-95



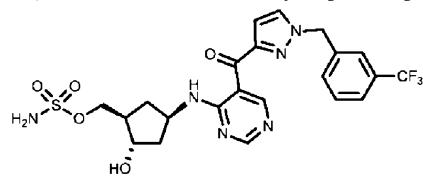
I-95;

{(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-{{[1-(3-метилбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил}метилсульфамат формулы I-128



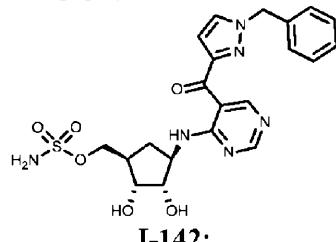
I-128;

[(1R,2S,4R)-2-гидрокси-4-[(5-({[1-(3-(trifluoromethyl)бензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]цикlopентил]метилсульфамат формулы I-140



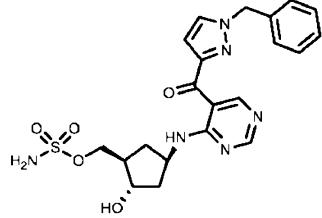
I-140;

[(1R,2R,3S,4R)-4-((5-[(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино)-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-142



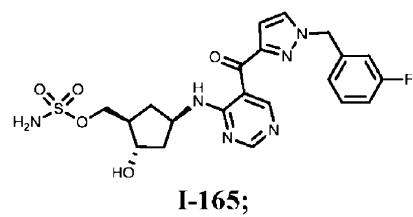
I-142;

[(1R,2S,4R)-4-((5-[(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил]пиrimидин-4-ил)амино)-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-158



I-158;

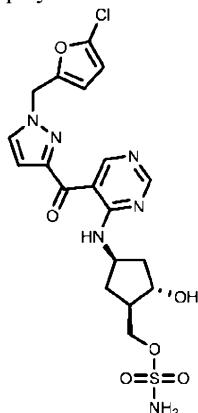
{(1R,2S,4R)-4-[(5-{{[1-(3-фторбензил)-1Н-пиразол-3-ил]карбонил}пиrimидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил}метилсульфамат формулы I-165



I-165;

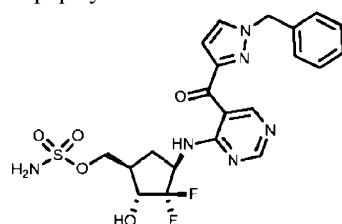
[(1R,2S,4R)-4-[(5-({[1-(5-хлор-2-фурил)метил]-1Н-пиразол-3-ил}карбонил)пиrimидин-4-ил)амино]-

2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-180



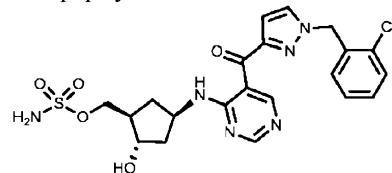
I-180;

[(1R,2R,4R)-4-((5-((1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил)амино)-3,3-дифтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-203



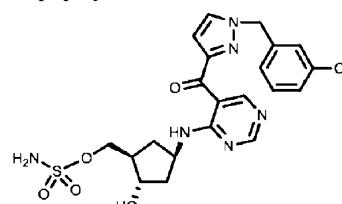
I-203;

[(1R,2S,4R)-4-((5-((1-(2-chlorobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)карбонил)пиrimидин-4-ил)амино)-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-206



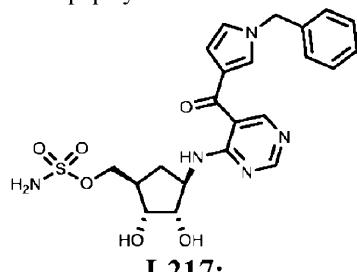
I-206;

[(1R,2S,4R)-4-((5-((1-(3-chlorobenzyl)-1H-pyrazol-3-yl)карбонил)пиrimидин-4-ил)амино)-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-215



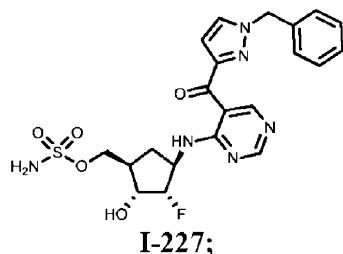
I-215;

[(1R,2R,3S,4R)-4-((5-((1-benzyl-1H-pyrrol-3-yl)carbonyl)pyrimidin-4-yl)амино)-2,3-дигидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-217

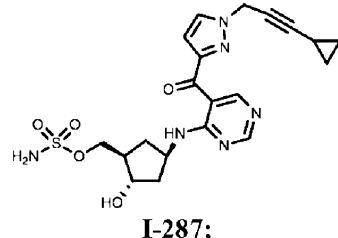


I-217;

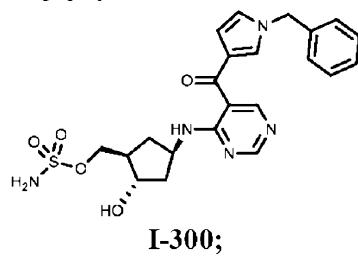
[(1R,2R,3S,4R)-4-((5-((1-benzyl-1H-pиразол-3-ил)карбонил)пиrimидин-4-ил)амино)-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-227



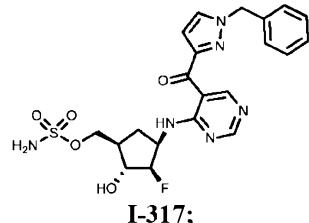
{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[1-(3-циклогексилпроп-2-ин-1-ил)-1H-пиразол-3-ил]карбонил}пирамидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-287



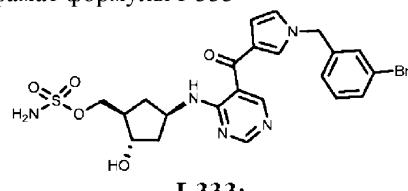
[(1R,2S,4R)-4-({5-[(1-бензил-1H-пирапол-3-ил)карбонил]пирамидин-4-ил}амино)-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-300



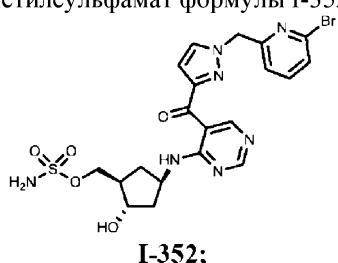
{(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(1-бензил-1H-пирапол-3-ил)карбонил]пирамидин-4-ил}амино)-3-фтор-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-317



{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[1-(3-бромбензил)-1H-пирапол-3-ил]карбонил}пирамидин-4-ил)амино]-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-333



[(1R,2S,4R)-4-{{5-({1-[(6-бромпиридин-2-ил)метил]-1H-пиразол-3-ил}карбонил)пирамидин-4-ил}амино}-2-гидроксицикlopентил]метилсульфамат формулы I-352



или его фармацевтически приемлемая соль.



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2